

612.63

ARF

P

C1

TESIS

**PENGARUH SUPLEMENTASI BESI-FOLAT TERHADAP STATUS Zn :
STUDI PADA IBU HAMIL di KABUPATEN DEMAK**

Effect of Fe-Folat Supplementation on Zn Status : Study on Pregnant Women in Kabupaten Demak



Arfiyanti
NIM : G4A098012

**PROGRAM PASCA SARJANA
PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2002**

LEMBAR PENGESAHAN

Tesis ini telah diujikan pada tanggal 3 April 2002

Menyetujui

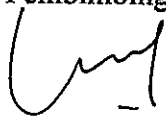
Pembimbing I



Prof. dr. Siti Fatimah Muis, M.Sc, SpGM

NIP.130 368 067

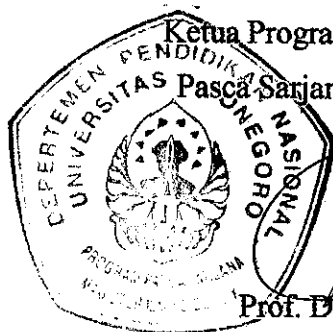
Pembimbing II



dr. Wahyu Rohadi M.Sc.

Mengetahui,

Ketua Program Magister Ilmu Biomedik
Pasca Sarjana Universitas Diponegoro



Prof. Dr.H.Soebowo, SpPA.

NIP.130 352 549

Abstrak

Latar belakang

Zn sangat penting bagi kesehatan karena berperan dalam reaksi yang berkaitan dengan sintesis atau degradasi karbohidrat, lipid, protein, asam nukleat. Zn juga berkaitan dengan stabilitas protein, struktur asam nukleat, integritas dari organel sub seluler, proses transportasi, fungsi kekebalan dan ekspresi informasi genetik serta merupakan kofaktor banyak enzim yang berperan dalam material genetik membentuk DNA dan RNA, sintesis heme, prealbumin, albumin, transferin, *retinol binding protein*. Transferin akan membawa Fe dan Zn ke dalam darah dan di distribusikan ke dalam sum-sum tulang serta tempat pembuatan darah lainnya.

Fe dalam bentuk senyawa anorganik dapat menghambat penyerapan Zn dalam bentuk senyawa anorganik dengan perbandingan Fe : Zn = 1 : 1 sampai 3 : 1 Fe dan Zn berkompetisi untuk dapat diserap pada permukaan usus. Pada penyerapan Fe yang tinggi, transferin akan mengikat besi lebih banyak yang mengakibatkan tempat ikatan Zn tinggal sedikit. Pemberian Zn anorganik dan Fe heme tidak mempengaruhi penyerapan Zn dengan perbandingan Fe : Zn = 3 : 1. Pemberian Zn organik dengan FeSO_4 juga tidak mempengaruhi penyerapan Zn. Adanya ligan dalam makanan maka Zn akan diserap melalui jalur lain yang tidak dipengaruhi oleh konsentrasi besi. Ketika tidak ada ligan dalam makanan Fe dan Zn berkompetisi untuk mendapatkan tempat ikatan pada permukaan usus. Elemen yang konsentrasinya tinggi akan menghambat penyerapan unsur lain dan berikatan dengan transferin lebih banyak sehingga tempat ikatan elemen lain tinggal sedikit, maka muncul masalah yaitu bagaimanakah kadar Zn serum ibu hamil pascasuplementasi besi-folat selama 2 bulan.

Tujuan penelitian mempelajari perubahan status Zn ibu hamil yang diberi suplementasi besi-folat serta faktor-faktor determinannya.

Desain penelitian adalah praeksperimental yaitu *One group pretes postest*.

Objek adalah ibu hamil trimester II, Hb 9-10,9 g/dl, sampel diambil menggunakan teknik "*quota sampling*"

Tempat di Kecamatan Karang Awen.

Subjek adalah Lima puluh satu ibu hamil diberi **pil besi- folat** yang mengandung 60 mg besi elemental dan 0,25 mg asam folat dua kali seminggu, selama dua bulan. Ibu hamil yang diikutkan dalam program suplementasi diambil darahnya pra dan pascasuplementasi untuk pemeriksaan kadar hemoglobin dengan *sysmex*, Zn serum dengan *AAS*, feritin serum dengan *immunoradiometri assay*

Hasil penelitian, pada 51 ibu hamil trimester II yang diteliti terjadi penurunan kadar feritin serum, secara bermakna, adanya kenaikan kadar Hb tetapi tidak bermakna dan penurunan kadar Zn serum secara bermakna pascasuplementasi. Asupan energi dan beberapa zat - zat gizi tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar Zn pascasuplementasi besi - folat.

Kesimpulan : suplementasi besi-folat selama 2 bulan menurunkan kadar Zn secara bermakna.

Saran, Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan responden ibu hamil Hb 12-13,2 g/dl dan kelompok kontrol. Pemeriksaan trace element dan mineral yang dianggap antagonis terhadap Zn dengan asupan Fe berbeda-beda pada ibu hamil juga perlu dilakukan.

Abstract

Background

Zn is an essential element for human health as it involves in the synthesis or degradation of carbohydrate, lipid, protein and nucleic acid. Zn also involves in the protein stabilization, nucleic acid structure, integrity of sub cellular organel, transportation process, immune function and expression of genetic information. Besides, Zn is a cofactor of many enzymes that have roles in the synthesis of DNA and RNA, heme, prealbumin, albumin, transferrin and retinol binding protein. Transferrin has an important role in the transportation of Fe and Zn in the blood. It takes Fe and Zn and distributes them to the bone marrow and other blood production places.

Fe in the form of anorganic compound can inhibit the absorption of inorganic Zn in the Fe : Zn ratio of 1 : 1 to 3 : 1 . There is a competition between Fe and Zn to be absorbed by intestines. The highest Fe absorption, the more transferrin binding sites will be taken by Fe and the less of transferrin binding sites will be available for Zn. The supplementation of inorganic Zn and heme Fe did not affect Zn absorption in Fe : Zn ratio of 3 : 1. The supplementation of organic Zn with FeSO_4 also did not affect Zn absorption. If there is a ligand in food, Zn will be absorbed through another pathway that is not affected by Fe concentration. If there is no ligand in food, Fe and Zn will compete with each other to get binding site in the intestines. Element which has higher concentration will inhibit other element to get transferrin binding site.

The aim of this research project was to study the Zn status of pregnant women supplemented by Fe-folate and other determinant factors that might influence the Zn status. The experimental design one group pretest-posttest was used in this investigation. The samples were pregnant women of trimester II with Hb 9 - 10.9 g/dl in kabupaten Demak. The pregnant women were given Fe-folate pills consisting of 60 mg Fe and 0.25 mg folic acid twice a week for 2 months.

The study results indicated that 55 pregnant women of trimester II supplemented by Fe-folate pills showed a decrease of serum ferritin and Zn

concentration while Hb concentration remained constant. Energy input and other nutrients intake did not affect Zn concentration post supplementation. It can be concluded that Fe-folate supplementation for 2 months decreased Zn concentration significantly. Further study is necessary using pregnant women with Hb of 12-13.2 g/dl and control group. Analysis of trace element and mineral which is antagonistic to Zn with different Fe supplement to the pregnant women is also necessary

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah Swt atas berkah, rahmat dan karuniaNya sehingga tesis yang berjudul “ **Pengaruh suplementasi besi-folat terhadap status Zn : studi pada ibu hamil di Kabupaten Demak**” dapat juga diselesaikan. Penulis bersyukur karena sampai saat ini masih diberikan kesempatan oleh-Nya untuk terus mengembangkan pengalaman dan pengetahuan.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro yang memberikan kesempatan pada staf pengajar UNDIP untuk melanjutkan studi.
2. Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro yang membuka peluang kepada siapa saja yang memenuhi persyaratan untuk meningkatkan ilmu pengetahuan dan darma baktinya bagi bangsa dan negara.
3. Prof.dr.H.Soebowo,Sp PA dan dr.Edi Dharmana,PhD yang telah berkenan membantu dan memperjuangkan saya sehingga saya bisa melanjutkan pendidikan ini.
4. Prof.dr.Siti Fatimah Moeis,M.Sc,SpGM, selaku pembimbing I yang senantiasa memberikan dorongan moril agar terus maju dan cepat menyelesaikan studi, banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membimbing dan memberikan pengarahan dalam menyusun tesis ini serta membuka cakrawala baru.
5. dr. Wahyu Rochadi, M.Sc., selaku pembimbing II yang dengan penuh rasa ikhlas senantiasa memberikan pengarahan, meluangkan waktu dan pikiran dalam penyusunan tesis ini.
6. Prof.DR.dr.Ag.Soemantri,Sp.A(K),Prof.DR.dr.Suharjo Hadisaputro,Sp.PD(K) dr.H.M.Sulchan,M.Sc, selaku tim penguji proposal yang telah berkenan memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut mengenai pelaksanaan penelitian tesis.
7. dr.Hertanto Wahyu Subagyo,MS. yang telah memberikan bantuan materil, referensi dan dorongan moril serta kesempatan pada penulis untuk ikut serta

dalam penelitian bersama dengan empat orang mahasiswa Spesialis Patologi Anatomi.

8. Prof.Dr.dr.Satoto,Sp.Gm dan dr.Yekti Wirawani serta dr.Endang Purwaningsih, PhD yang selalu memberikan referensi dan dorongan moril agar terus maju.
9. Kepala laboratorium Bioteknologi sub bidang mikronutrien FK Undip beserta staf yang telah memberikan kesempatan sehingga penulis memungkinkan untuk memanfaatkan fasilitas laboratorium dalam pelaksanaan penelitian tesis.
10. Kepala laboratorium PAU Pangan dan Gizi UGM Yogyakarta beserta staf yang banyak memberikan masukan - masukan dan kesempatan pada penulis untuk memanfaatkan fasilitas laboratorium.
11. Kepala laboratorium rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang yang memberikan kesempatan sehingga penulis memungkinkan untuk memanfaatkan fasilitas laboratorium dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.
12. Drs. Parsaoran Siahaan , MS dan Bambang Cahyono PhD yang banyak membantu dan memberikan fasilitas selama penulisan tesis ini.
13. Totok Suprpto,SE.,Stevani Elan Saktiyawardani dan Stifan Jamin (Suami dan anak - anakku) tersayang yang dengan penuh keikhlasan dan pengertian selalu memberikan kesempatan dan semangat untuk terus maju.
14. Kakak dan adik-adikku tersayang, yang banyak memberikan bantuan materil dan dorongan moril untuk terus maju.
15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Akhir kata, penulis berharap semoga Allah Swt melimpahkan berkat dan rahmatNya kepada semua pihak yang telah banyak membantu. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi dunia pendidikan dan bagi masyarakat luas serta dapat menambah pengetahuan bagi yang membutuhkannya.

Kami menyadari bahwa tesis ini jauh dari kesempurnaan, saran dan kritik yang membangun sangat kami harapkan demi kemajuan dan pengembangan keilmuan kami.

Semarang, Februari 2001

Penulis,

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
BAB I : PENDAHULUAN	1
1.1. LATAR BELAKANG MASALAH.....	1
1.2. PERUMUSAN MASALAH	3
1.3. TUJUAN PENELITIAN.....	3
1.3.1. TUJUAN UMUM.....	3
1.3.2. TUJUAN KHUSUS.....	3
1.4. MANFAAT PENELITIAN.....	3
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. ZINC.....	4
2.1.1. METABOLISME Zn.....	5
2.2. BESI.....	7
2.2.1. DEFISIENSI BESI PADA KEHAMILAN.....	8
2.2.2. METABOLISME BESI.....	10
2.2.3. PENILAIAN STATUS BESI PADA KEHAMILAN.....	13
2.2.3.1. FERITIN.....	14
2.2.3.2. HEMOGLOBIN.....	16
2.3. INTERAKSI BESI DAN ZINC	18
2.4. ASAM FOLAT.....	20
BAB III : KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESA PENELITIAN.....	21
3.1. KERANGKA TEORI.....	21
3.2. KERANGKA KONSEPTUAL.....	22

	Hal
3.3. HIPOTESA PENELITIAN.....	22
BAB IV : METODOLOGI PENELITIAN.....	23
4.1. RANCANGAN PENELITIAN.....	23
4.2. POPULASI DAN SAMPEL.....	23
4.3. VARIABEL PENELITIAN.....	24
4.4. BAHAN DAN MATERI.....	25
4.5. ALAT / INSTRUMEN PENELITIAN.....	26
4.6. TEMPAT PENELITIAN.....	26
4.7. KURUN WAKTU PENELITIAN DAN PENGUMPULAN SAMPel.....	26
4.8. PROSEDUR PENELITIAN.....	26
4.8.1. PENENTUAN KADAR HEMOGLOBIN.....	28
4.8.2. PENENTUAN KADAR FERITIN.....	28
4.8.3. PENENTUAN KADAR SERUM.....	29
4.9. ANALISA DATA.....	29
BAB V : HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
5.1. GAMBARAN UMUM DAERAH PENELITIAN.....	30
5.2. KARAKTERISTIK UMUM RESPONDEN PENELITIAN.....	31
5.3. STATUS BESI DAN ZINC PRA DAN PASCA SUPLEMENTASI.....	31
5.4. ASUPAN ENERGI & BEBERAPA ZAT GIZI RESPONDEN IBU HAMIL.....	34
5.5. KARAKTERISTIK RESPONDEN DIHUBUNGKAN DENGAN PERUBAHAN KADAR ZINC	36
5.6. ASUPAN ENERGI DAN BEBERAPA ZAT GIZI DENGAN PERUBAHAN KADAR ZINC.....	37
5.7. KETERBATASAN PENELITIAN.....	38
BAB VI : KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
6.1. KESIMPULAN.....	40
6.2. SARAN.....	40
DAFTAR PUSTAKA	

LAMPIRAN

1. WAKTU PENELITIAN
2. PETA DESA WILAYAH KERJA PUSKESMAS KARANG AWEN
3. KUESIONER ZAT PEMACU DAN PENGHAMBAT ABSORPSI BESI
4. KUESIONER *FOOD FREQUENCY TABLE*
5. A. KORELASI KARAKTERISTIK IBU DENGAN PERUBAHAN KADAR ZINC
B. KORELASI ASUPAN ENERGI DAN ZAT-ZAT GIZI DENGAN PERUBAHAN ZINC
6. SURAT REKOMENDASI RESEARCH
7. ETHICAL CLEARANCE

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kemungkinan lintasan Zn di dalam tubuh.....	6
Gambar 2. Perkiraan kebutuhan besi setiap hari selama kehamilan pada wanita dengan berat badan 55 kg.....	8
Gambar 3. Kemungkinan lintasan besi di dalam tubuh.....	13
Gambar 4. Pengaruh dari suplementasi pada konsentrasi serum feritin ibu hamil...	15
Gambar 5. Kriteria untuk anemia pada kehamilan.....	17
Gambar 6. Mineral antagonis untuk Zn.....	19

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Diskripsi distribusi karakteristik umum responden.....	31
Tabel 2. Status Fe dan Zn serum responden.....	33
Tabel 3. Asupan makanan responden ibu hamil.....	34
Tabel 4. Rata-rata pendapatan, pendidikan dan umur kehamilan berdasarkan perubahan kadar Zn.....	37
Tabel 5. Asupan energi dan beberapa zat gizi dengan perubahan kadar Zn.....	38

BAB I

PEDAHULUAN

1.1.LATAR BELAKANG

Zn sangat penting bagi kesehatan pada seluruh kelompok populasi terutama pada anak yang sedang tumbuh, wanita hamil, lansia, dan orang yang menderita alergi atau penyakit kronis¹. Zn ikut berperan dalam reaksi yang berkaitan dengan sintesis atau degradasi karbohidrat, lipid, protein, asam nukleat. Zn juga berkaitan dengan stabilitas protein, struktur asam nukleat, integritas dari organel sub seluler, proses transportasi, fungsi kekebalan dan ekspresi informasi genetik². Zn merupakan kofaktor banyak enzim seperti : enzim yang memproduksi heme, prealbumin, albumin, transferin, *retinol binding protein* (enzim yang melepaskan vitamin A dari tempat penyimpanannya di hati), enzim yang berperan dalam material genetik membentuk DNA dan RNA. Transferin akan membawa Fe dan Zn ke dalam darah dan di distribusikan ke dalam sum-sum tulang serta tempat pembuatan darah lainnya^{3,4}.

Seperdua populasi dunia diperkirakan rawan terhadap defisiensi Zn⁵. Prevalensi defisiensi Zn pada ibu hamil di Bangladesh 87 %⁶. Pada tahun 1998, prevalensi defisiensi Zn pada ibu hamil di Malawi 36 %⁷. Prevalensi defisiensi Zn di Bogor pada ibu hamil trimester pertama 35,1 %⁸, dan pada ibu hamil trimester II di Kecamatan Karang Awen 66,7 %⁹. Konsentrasi Zn plasma ibu hamil turun 20-30 % dibanding tidak hamil yang menggambarkan ekspansi volume plasma dan transfer Zn dari ibu ke janin¹⁰.

Zn banyak terdapat pada daging, hati, susu, keju, kuning telur, unggas, makanan laut, kerang-kerangan, tiram, sereal, biji-bijian, sayuran dan buncis kering¹. Penduduk negara-negara berkembang, kebanyakan mengkonsumsi makanan pokok berasal dari sumber nabati sedangkan konsumsi produk hewani rendah. Sumber nabati mengandung kadar polifenol dan fitat tinggi yang diketahui dapat menghambat absorpsi Zn¹¹.

Pemberian besi-folat pada wanita hamil Peru dapat meningkatkan konsentrasi feritin serum sedangkan konsentrasi Zn serum nyata lebih rendah dibandingkan tanpa pemberian besi-folat. Kadar hemoglobin tidak mengalami perubahan dengan perlakuan¹². Yadrick et al. pada penelitiannya mendapatkan bahwa pemberian suplemen Zn pada wanita dewasa mengakibatkan serum feritin secara nyata menurun, Zn serum menaik secara nyata tetapi tidak terjadi perubahan pada hemoglobin setelah sepuluh minggu suplementasi dibandingkan dengan sebelum suplementasi¹³. Zn dalam bentuk senyawa anorganik dapat menghambat penyerapan besi dalam bentuk senyawa anorganik. Pemberian ZnSO_4 sebagai sumber Zn anorganik dan FeSO_4 sebagai sumber besi non heme (anorganik) dengan perbandingan Fe : Zn = 1 : 1 sampai 3 : 1 dapat menurunkan Zn plasma bila dibandingkan tanpa pemberian FeSO_4 . Pemberian ZnSO_4 (anorganik) dan Fe heme (organik) ternyata tidak mempengaruhi penyerapan Zn dengan perbandingan Fe : Zn = 3 : 1. Pemberian Zn organik yang berasal dari makanan tertentu (tiram) dengan FeSO_4 (non heme) nyata tidak mempengaruhi penyerapan Zn¹⁴.

Lonnerdal menyatakan bahwa dengan adanya ligan (zat pengikat) dalam makanan seperti histidin, Zn akan diserap melalui jalur lain yang tidak dipengaruhi oleh konsentrasi besi. Ketika tidak ada ligan dalam makanan, Fe dan Zn berkompetisi untuk mendapatkan tempat ikatan pada permukaan usus. Pada kondisi seperti ini elemen yang konsentrasinya tinggi akan menghambat unsur yang lain¹⁵. Transferin akan mengikat besi lebih banyak yang mengakibatkan tempat ikatan Zn tinggal sedikit³. Zavaleta mengemukakan tidak ada perbedaan yang nyata pada status besi individu yang diberi suplemen besi-folat dengan atau tanpa suplemen Zn¹⁶.

Selama ini penanggulangan anemia ibu hamil diarahkan pada suplementasi pil besi dengan belum memperhatikan peran dan interaksi Zn ke dalam keberhasilan suplementasi. Pemberian besi pada ibu hamil penting untuk memenuhi kebutuhan besi selama masa kehamilan¹².

Mengacu pada hasil-hasil penelitian diatas maka muncul masalah yang ingin diteliti yaitu apakah suplementasi besi-folat pada ibu hamil akan mengubah status Zn ibu pascasuplementasi.

1.2.Perumusan Masalah

- Bagaimanakah kadar Zn serum ibu hamil pascasuplementasi besi - folat selama 2 bulan.

1.3.Tujuan Penelitian

1.3.1.Tujuan Umum

- Mempelajari perubahan status Zn pada ibu hamil yang mendapat suplementasi besi-folat dan faktor - faktor determinan perubahan tersebut .

1.3.2.Tujuan khusus

- Mendiskripsikan status Zn ibu hamil prasuplementasi.
- Mendiskripsikan status Zn ibu hamil pascasuplementasi.
- Mendiskripsikan status Fe dengan melihat kadar hemoglobin dan feritin ibu hamil pra dan pascasuplementasi.
- Menganalisa asupan energi, protein, Fe, Zn, Ca, P, vitamin B₁, vitamin A, vitamin C, zat pemacu absorpsi besi, zat penghambat absorpsi Fe yang berasal dari makanan sehari dan dianggap berperan pada status Zn.
- Menganalisa pengaruh determinan status Zn pascasuplementasi besi-folat

1.4.Manfaat Penelitian

- Untuk meningkatkan keberhasilan pada program suplementasi besi-folat pada ibu hamil anemia maka sebaiknya besi yang diberikan berupa besi heme sehingga besi dan Zn tidak berkompetisi dengan Zn pada saat penyerapan di usus dan berikatan dengan transferin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Wanita di negara-negara sedang berkembang sering mengonsumsi mikronutrien dalam jumlah yang kurang memadai karena sumber dari produk binatang, buah-buahan, sayur mayur maupun dari makanan yang diperkaya mikronutrien amat terbatas¹⁷.

Bayi, anak-anak, wanita usia subur, memiliki kebutuhan yang tinggi akan Zn. Wanita hamil di Lima Peru 60 % anemia dan lebih kurang 50 % memiliki kadar Zn lebih rendah dari konsentrasi serum Zn normal. Anak-anak Swedia 35 % memiliki konsentrasi feritin yang rendah dan 29 % memiliki konsentrasi serum Zn yang rendah¹⁵.

Zn sangat penting bagi kesehatan pada sejumlah kelompok populasi seperti ; anak yang sedang tumbuh, wanita hamil, lansia dan orang yang menderita alergi atau penyakit kronis¹.

2.1.Zn (Zinc)

Zn merupakan unsur pokok lebih dari 200 metoloenzim¹. Zn aktif disetiap tempat di dalam tubuh sebagai kofaktor enzim yang berperan dalam mata, ginjal, otot, dan organ reproduksi laki-laki, enzim yang memproduksi heme, enzim yang melepaskan vitamin A dari tempat penyimpanan di hati, enzim yang berperan dalam material genetik membentuk DNA, RNA dan lain-lain^{1,3}. Zn berkaitan dengan stabilitas protein dan struktur asam nukleat, integritas dari organel sub seluler, fungsi kekebalan, ekspresi informasi genetik². Zn juga dipakai sebagai terapi tambahan dengan dosis 15-30 mg/hari untuk pasien kanker karena Zn memiliki efek anti metastatik¹.

Kekurangan Zn dapat menghalangi penyembuhan luka, anemia ringan, menurunnya kelenjer kelamin laki-laki, hilangnya nafsu makan, menurunkan ketajaman rasa, menghambat pertumbuhan, kekerdilan, menurunkan imunitas,

dermatitis, memperbesar hati dan limpa, anemi ringan, gangguan hormonal, sulit dalam mendapat keturunan, keterlambatan perkembangan otak^{1,2,16,18,19,20}

2.1.1. Metabolisme Zn

Zn banyak terdapat pada daging, makanan laut, kacang, tiram, hati, susu, sereal, kuning telur, unggas, kerang-kerangan, keju, biji-bijian, buncis kering^{2,13,16,19,21}.

Absorpsi Zn dalam makanan terjadi di dalam usus³. Phytat menurunkan penyerapan Zn tetapi tanin tidak. Glukosa, laktosa, protein kedele, meningkatkan penyerapan Zn dari makanan².

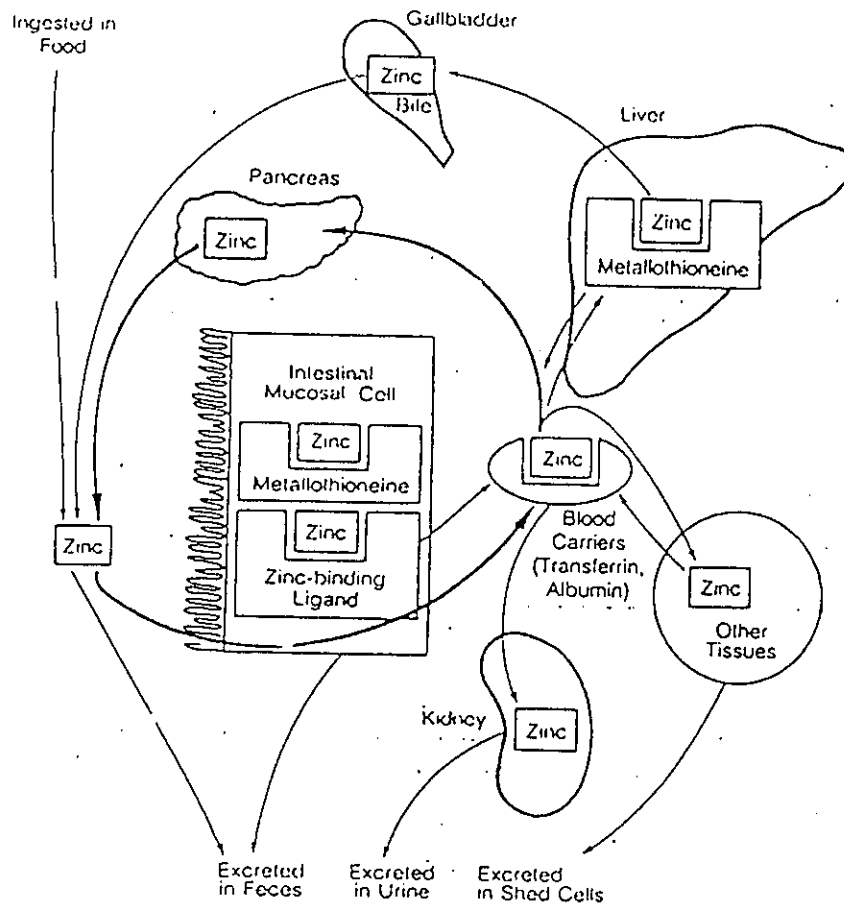
Transferrin dan albumin membawa Zn melalui lintasan bolak balik dari usus ke darah dan dari darah ke usus. Kelebihan Zn disimpan dalam usus dan terikat ke protein sebagai metalotionin dan hanya sejumlah yang dibutuhkan saja yang dilepaskan ke aliran darah. Zn yang tersimpan di usus dan tidak dilepaskan ke darah akan dikeluarkan dari tubuh melalui feses³. Tingginya kadar Zn dalam usus akan mengganggu penyerapan besi anorganik².

Zn di bawa ke pankreas dan jaringan tubuh lain. Pankreas menggunakan Zn untuk menyusun enzim pencernaan yang kemudian dikirim ke usus pada saat makan. Saluran cerna menerima Zn dari makanan dan dari cairan pencernaan yang berasal dari pankreas³.

Zn disirkulasi di dalam tubuh sampai konsentrasi sel dan sekitar sel hati mencapai batas konsentrasi tertentu. Kelebihan Zn dalam tubuh diambil oleh sel hati dan terikat ke protein di dalam hati sebagai metalotionin³. Metalotionin merupakan protein kecil dengan berat molekul 10.000¹⁴. Metalotionin ditemukan dalam sitosol sel khususnya sel hati, ginjal, usus, yang berfungsi untuk menyimpan semua logam Cu, Zn, Cd, Hg dalam bentuk non toksik²⁰.

Sebuah mekanisme kesetimbangan bekerja untuk mengatur jumlah Zn yang memasuki tubuh. Absorpsi Zn diatur oleh metalotionin yang disintesis di dalam sel dinding saluran cerna. Konsumsi Zn yang tinggi, Zn di dalam sel dinding saluran cerna sebagian diubah menjadi metalotionin sehingga absorpsi

Zn berkurang. Zn dalam cadangan yang tidak digunakan akan dibuang bersama-sama sel dinding usus halus yang umumnya 2-5 hari. Tempat pengeluaran Zn yang lain adalah urin, kulit, sel mukosa, cairan menstruasi, sperma, sel dinding usus³. Perjalanan Zn di dalam tubuh dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 : Kemungkinan lintasan Zn di dalam tubuh (Whitney E.N.et.al.1987)³

Konsentrasi Zn plasma ibu hamil turun 20-30 % dibanding dengan kondisi tidak hamil yang menggambarkan ekspansi volume plasma dan transfer Zn dari ibu ke janin¹⁰. Zn sangat penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin serta dalam produksi ASI selama menyusui. Selama masa kehamilan absorpsi Zn meningkat 30 % pada trimester kedua dan trimester ketiga. Peningkatan absorpsi Zn mencapai dua kali lipat selama masa menyusui akibat meningkatnya kebutuhan akan Zn untuk mensintesis ASI²².

Defisiensi Zn dapat menurunkan fungsi kekebalan tubuh anak yang terjadi selama kehamilan atau setelah persalinan dan dapat mengganggu daya tahan terhadap penyakit infeksi^{23,24}. Defisiensi Zn ringan sampai sedang bermanifestasi atropi timus serta penurunan konsentrasi imunoglobulin; IgM, IgA dan sebagian IgG yang dapat mempengaruhi daya perlindungan imunologis dari infeksi bakterial sistemik pada bayi. Anak dari ibu yang diberi suplemen Zn memiliki konsentrasi imunoglobulin yang lebih tinggi dan angka penyakit infeksi yang lebih rendah selama masa bayi²³. Defisiensi Zn juga dapat menurunkan kadar albumin serum, prealbumin dan transferin yang mungkin diperantarai melalui efek Zn pada sintesa protein²⁵.

Kekurangan Zn yang berat dapat berakibat infertilitas, keterlambatan pertumbuhan janin, perkembangan bayi yang abnormal dan persalinan yang sulit¹⁰.

Zn memiliki toksisitas yang rendah. Apabila asupan Zn meningkat, homeostatis dipertahankan melalui peningkatan eksresi urine dan ekskresi endogen melalui feses. Namun asupan Zn jangka panjang yang melebihi kebutuhan akan berinteraksi dengan metabolisme *trace elemen* lainnya²⁶.

2.2. Besi (Fe).

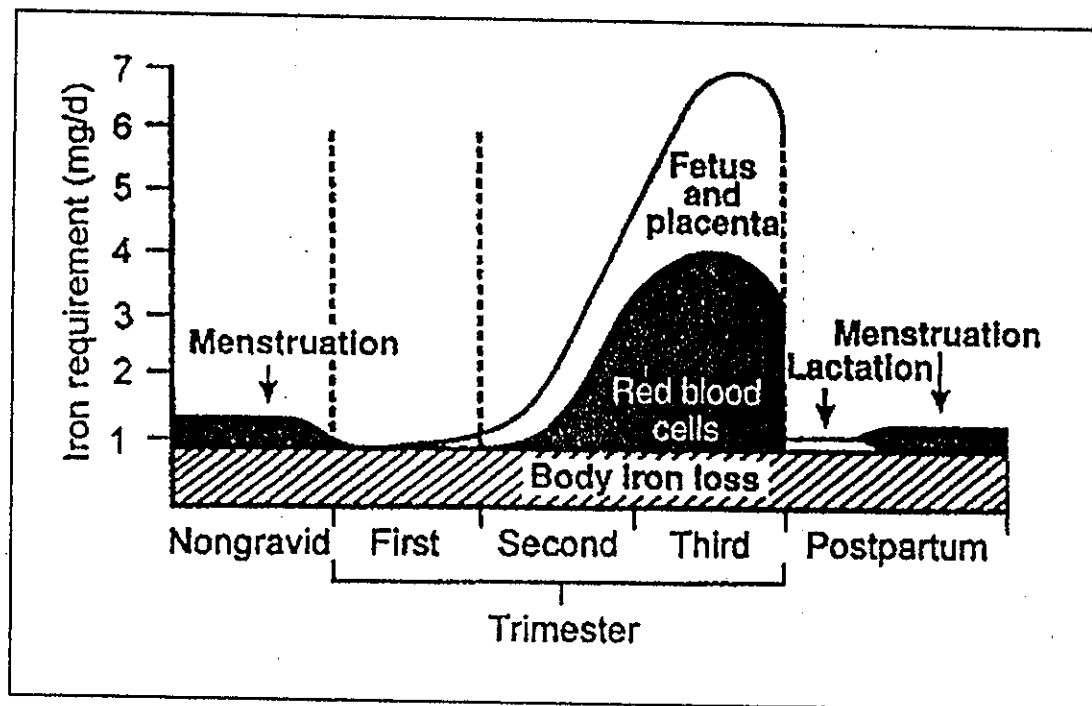
Besi banyak terdapat di alam tetapi besi merupakan unsur yang bermasalah bagi jutaan manusia, baik kaya dan miskin, tua dan muda, laki-laki dan perempuan, karena besi mempunyai banyak rintangan sebelum berfungsi di dalam tubuh³.

Besi sangat penting untuk produksi hemoglobin yang berfungsi untuk mengirim oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh dan untuk mensintesis enzim besi yang dibutuhkan untuk pemanfaatan oksigen guna menghasilkan energi seluler²⁷. Sumber besi adalah hati, daging, kuning telur, kacang-kacangan, sayuran, kentang².

2.2.1. Defisiensi besi pada kehamilan

Selama kehamilan normal akan terjadi peningkatan volume darah sebesar 36%, volume plasma naik 47 %, sel darah merah meningkat 17% yang mencapai titik maksimal pada usia kehamilan 24 sampai 36 minggu. Efek hemodilusi (pengenceran) menyebabkan penurunan hemoglobin, hematokrit, hitung sel darah merah, terjadi perubahan MCV (Mean Corpuscular Volume) maupun MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)²⁸.

Kebutuhan besi total selama kehamilan distribusinya tidak merata.. Kebutuhan besi turun selama trimester pertama, akan naik 4mg sampai 6mg pada trimester kedua dan ketiga. Perubahan massa sel darah merah baru mulai terjadi pada pertengahan trimester kedua, namun kebutuhan besi dapat meningkat sampai 10 mg/hari selama 6 sampai 8 minggu terakhir kehamilan²⁹. Peningkatan kebutuhan besi tidak bisa dipenuhi dari absorpsi diet harian pada kehamilan lanjut yang dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2 : Perkiraan kebutuhan besi setiap hari selama kehamilan pada wanita dengan berat badan 55 kg (Bothwell T.H.2000)²⁹.

Kebutuhan wanita dengan berat badan 55 kg adalah 1000 mg, jika diterapkan dalam bentuk kebutuhan harian yaitu 0,8 mg Fe pada trimester pertama, 4-5 mg di trimester kedua, besar dari 6 mg pada trimester ketiga²⁹. Menurut Dallman P.R.et.al. selama kehamilan kebutuhan besi meningkat, kehamilan memerlukan besi rata-rata kurang lebih 800 mg untuk janin, plasenta, kehilangan darah perinatal, kehilangan basal yang berlanjut. Sebanyak 450 mg besi tambahan diperlukan selama kehamilan untuk menambah masa sel darah merah maternal, tetapi besi ini disediakan untuk penggunaan kembali dikemudian hari dan bukan menunjukkan kehilangan permanen, sebagai akibat dari penambahan kebutuhan besi tersebut. Defisiensi besi sering timbul setelah kurang lebih 24 minggu kehamilan. Suplemen besi sebesar 30 mg per hari dianjurkan selama trimester kedua dan ketiga³⁰.

Jumlah besi yang diserap dari diet, bersama dengan yang dimobilisasi dari cadangan, biasanya tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan yang disebabkan oleh kehamilan sekalipun absorpsi besi dari saluran gastro intestinal meningkat selama kehamilan, akibatnya konsentrasi besi plasma ibu sering menurun selama kehamilan³¹.

Defisiensi besi sebagai penyebab umum anemia maternal, maka suplementasi besi merupakan praktek umum untuk mengurangi insiden anemia maternal³². Konsentrasi hemoglobin yang lebih tinggi akibat dari meningkatnya suplai zat besi tidak hanya menaikkan kapasitas pengangkutan oksigen, tapi juga untuk cadangan bila terjadi kehilangan darah pada saat persalinan²⁷.

Keefektifan dari program suplementasi berskala luas perlu diperbaiki secara operasional³². Cara pemberian tablet besi supaya diabsorpsi lebih sempurna diperhatikan yaitu diberikan antar jadwal makan daripada saat makan. Waktu yang tepat untuk mengawali pemberian suplementasi dengan dosis 30 mg/hari yaitu setelah usia kehamilan 12 minggu dimana kebutuhan besi untuk kehamilan mulai naik. Pemberian besi dengan dosis 60 mg sampai 120 mg diindikasikan jika ada bukti laboratorium yang mendukung adanya anemia pada kehamilan²⁷. Program komunikasi yang tepat untuk meningkatkan pengetahuan mengenai anemia dapat menurunkan prevalensi anemia disamping pemenuhan

dengan suplementasi³³. Defisiensi mikronutrien lain di luar besi dan folat harus dipertimbangkan juga³².

Anemia pada ibu hamil di negara berkembang sering disebabkan oleh defisiensi besi dan defisiensi mikronutrien lain tetapi harus dipertimbangkan juga inflamasi. Peran inflamasi kronik sebagai faktor penyerta kondisi anemia pada kehamilan memiliki implikasi klinis yang penting untuk evaluasi klinis dan terapi terhadap pasien wanita³⁴. Suplementasi besi selama kehamilan tidak menambah kadar hemoglobin lebih tinggi dari konsentrasi optimal yang dibutuhkan untuk pengiriman oksigen³².

Defisiensi besi selama kehamilan berkaitan dengan berat lahir bayi rendah, kelahiran prematur, kematian janin^{29,35}. Resiko berat badan lahir rendah, persalinan preterm dan mortalitas perinatal akan lebih tinggi manakala konsentrasi hemoglobin berada pada rentang anemia < 10,4 g/dl sebelum usia kehamilan 24 minggu²⁷. Akibat defisiensi besi maka produksi hemoglobin rendah²⁹. Hemoglobin merupakan pool metabolik utama, pool cadangan diukur dengan konsentrasi feritin serum³⁶.

2.2.2. Metabolisme besi

Ketersediaan biologi (bioavailability) besi dalam makanan dipengaruhi oleh jumlah besi heme dan non heme serta oleh keseimbangan antara zat pemacu dan penghambat absorpsi yang terutama mempengaruhi absorpsi besi non heme^{35,37}.

Besi heme diserap dalam sel mukosa sebagai kompleks porphyrin utuh. Absorpsi besi heme secara cepat, kurang dipengaruhi oleh unsur makanan lain akibatnya jumlah besi heme yang relatif kecil memberi hampir sepertiga jumlah besi total yang diabsorpsi³⁵.

Besi non heme dalam makanan sekitar 88% yang terdiri atas garam besi. Absorpsi besi non heme sangat terpengaruh oleh kelarutannya di usus kecil bagian atas yang pada gilirannya akan tergantung pada komposisi makanan secara keseluruhan²⁷. Besi non heme dalam makanan terutama dalam bentuk Ferric (Fe^{+++}) yang berikatan dengan protein atau asam organik. Besi yang berbentuk

Feri (Fe^{+++}) direduksi menjadi fero (Fe^{++}) oleh asam lambung, asam askorbat, gula dan asam amino yang berisi sulfur. Besi dalam larutan diserap duodenum dan jejunum atas^{2,30}.

Derajat keasaman lambung mempertinggi kelarutan dan ketersediaan besi dalam makanan. Derajat keasaman lambung yang rendah atau pemberian bahan alkali seperti antasid berpengaruh dengan penyerapan besi^{2,37}. Makanan bisa mengandung faktor yang mempertinggi penyerapan besi seperti daging, ikan, vitamin B_{12} , unggas^{2,29,35}. Makanan juga bisa mengandung zat penghambat absorpsi besi non heme seperti phytat, pospat, tanin, oksalat, polifenol dari berbagai sayuran, yang akan membentuk kompleks yang tidak larut^{30,37,38}. Modifikasi diet akan dapat memperbaiki absorpsi besi selama kehamilan²⁷.

Masuknya besi non heme ke dalam tubuh diatur oleh sel mukosa usus kecil namun mekanismenya belum diketahui. Apabila cadangan besinya rendah maka mukosa usus akan cepat menyerap besi non heme dan meningkatkan proporsi yang di absorpsi dari diet. Kemampuan respon homeostatis terbatas sesuai dengan jumlah diet yang dapat diserap dan tingginya kebutuhan besi selama kehamilan²⁷. Bila persediaan besi dalam makanan rendah, diperlukan 15 mg besi dalam makanan untuk terjadinya penyerapan 1 mg besi setiap hari. Absorpsi besi dari makanan terjadi pada bahagian atas usus halus³⁷.

Persediaan besi tubuh berkurang dan kebutuhan besi bertambah maka penyerapan meningkat. Pada keadaan fisiologis seperti kehamilan dan pertumbuhan membutuhkan peningkatan pembentukan darah, juga merangsang penyerapan besi³⁵.

Untuk mendapatkan besi, tubuh mempunyai protein khusus dalam sel mukosa usus untuk menyerap besi dalam makanan³. Besi yang diserap mukosa usus sebagai Fe^{++} , sebagian diangkut protein khusus (transferin)^{2,3}. Untuk berikatan dengan transferin, fero harus dioksidasi menjadi feri yang dikatalis oleh feroksidase yaitu protein plasma yang mengandung Cu. Zat besi yang terikat transferin, didistribusikan dalam plasma darah, diambil oleh sel-sel yang membutuhkan zat besi³⁷. Transferin membawa besi ke dalam darah dan ke dalam

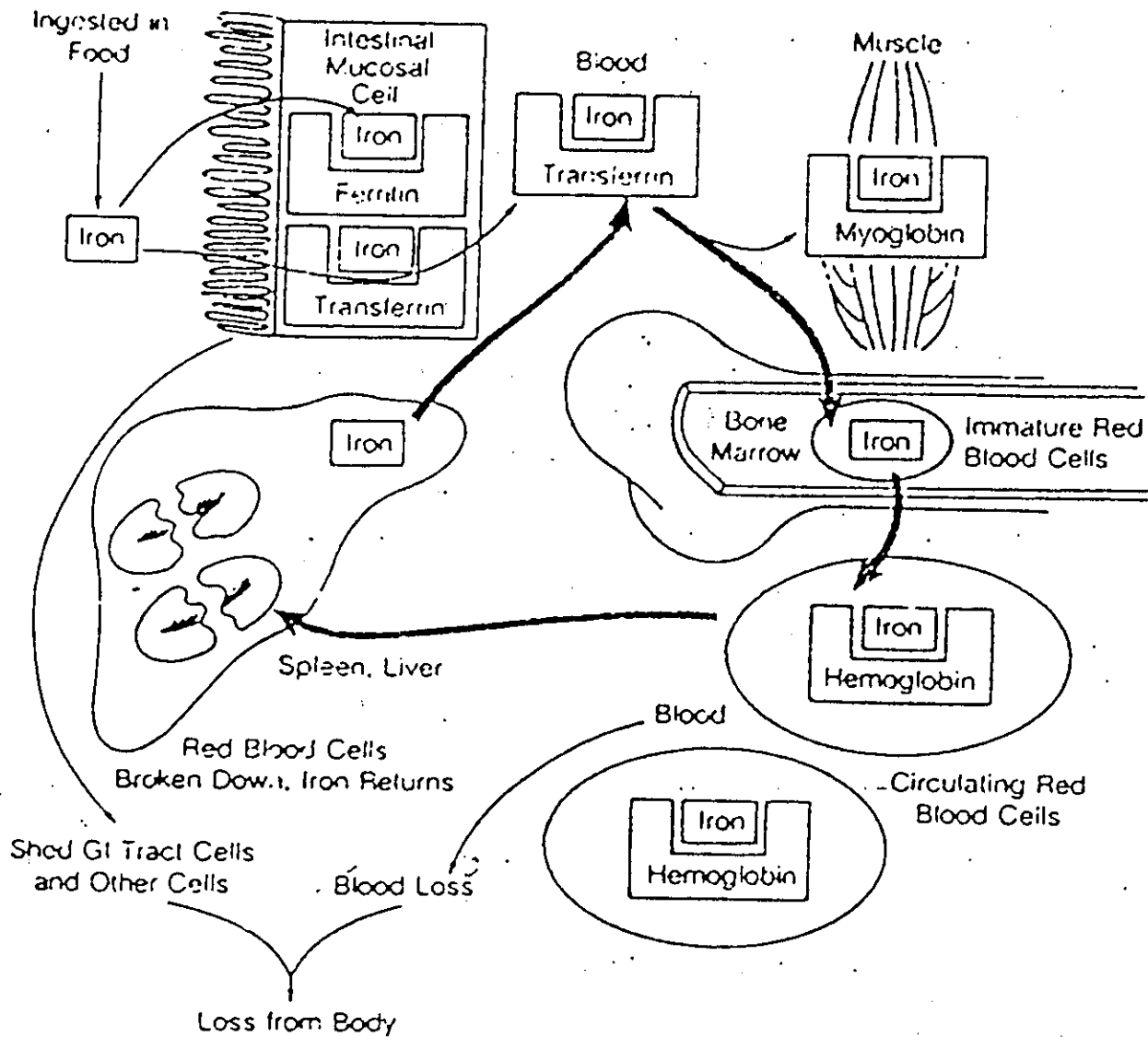
sum-sum tulang serta ke tempat pembuatan darah merah lainnya³. Membran permukaan sel mengandung reseptor transferin yang berperan sebagai alat utama pengatur pemasukan besi. Reseptor ini sangat berlebihan pada jaringan, seperti prekursor sel darah merah, hati dan plasenta yang memiliki kebutuhan besi sangat banyak^{30,36}. Reseptor transferin berikatan dengan transferin dari plasma dan bersatu membentuk kompleks transferin reseptor-transferin, dimana transferin melepaskan besinya ke dalam sitosol. Reseptor yang berikatan transferin kembali ke permukaan sel, melepaskan ikatan apotransferin dan mempunyai kemampuan untuk mengikat transferin dari lagi³⁶. Jumlah reseptor transferin akan naik dalam lingkungan kekurangan besi dan akan berkurang dalam lingkungan kaya besi²². Konsentrasi reseptor transferin dalam sirkulasi normal pada kehamilan dan hanya sedikit naik jika ada defisiensi besi²⁹.

Setiap jaringan mengambil sejumlah besi yang diperlukan, sumsum tulang dan hati mengambil besi yang banyak sedangkan jaringan lain mengambil besi lebih sedikit³. Besi sangat penting dalam tubuh manusia karena keberadaannya dalam banyak hemoprotein seperti hemoglobin, mioglobin, sitokrom²⁰. Hemoglobin, mioglobin, sitokrom dan protein sulfur-besi termasuk kategori unsur esensial yang memberikan fungsi metabolik atau enzimatis yaitu dalam transportasi dan penggunaan oksigen untuk produksi energi seluler³⁰.

Sebagian besi yang diserap mukosa usus disimpan protein feritin dan hemosiderin yang terutama terdapat di hati, sel retikulo endotel, prekursor eritroid dari sum-sum tulang, sel mukosa usus, sistem makrofag dari sum-sum tulang dan organ^{2,30,40}. Besi akan dilepaskan ke dalam tubuh bila diperlukan dan dibuang lewat feses bila tidak diperlukan². Feritin akan memberikan cadangan besi yang cepat untuk pembentukan hemoglobin dan protein heme lain³⁸.

Sel darah merah yang sudah tua, akan di bawa ke sum-sum tulang, hati dan limpa. Sel darah merah pecah membebaskan banyak zat besi. Hati menyimpan besi dan berikatan dengan transferin, selanjutnya dikirim kembali ke sum-sum tulang untuk dimanfaatkan kembali dalam membuat sel darah merah³. Sedikit sekali jumlah besi yang hilang dari tubuh terutama dari sel-sel dalam saluran

cerna dan sebagian kecil dari kulit dan urine². Metabolisme besi dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3 : Kemungkinan lintasan besi di dalam tubuh.(Whitney E.N.et.al.1987)³.

2.2.3.Penilaian status besi pada kehamilan

Penilaian status besi selama kehamilan sulit dilakukan karena adanya perubahan hemodinamik pada kehamilan dapat mempengaruhi sejumlah indeks

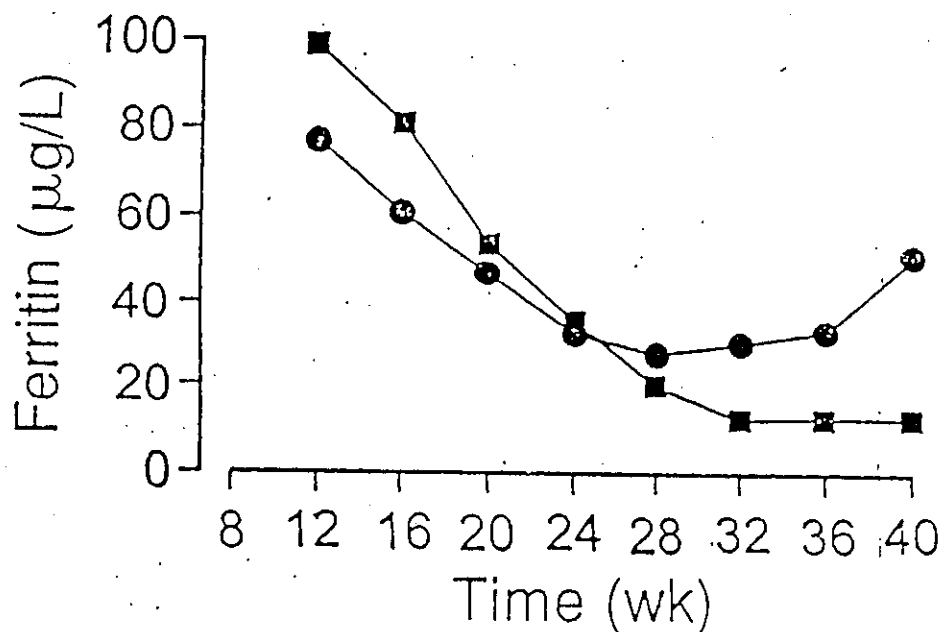
status besi. Selama kehamilan, hemodilusi akan mengakibatkan turunnya konsentrasi hemoglobin, feritin serum dan peningkatan TIBC. Perubahan selama kehamilan dan keseimbangan besi negatif yang disebabkan oleh kehamilan yang menghasilkan perubahan diatas dapat dinilai dengan cara mengukur perubahan hemoglobin, feritin serum dan TIBC²⁹. Pemeriksaan kadar hemoglobin dan feritin serum merupakan kombinasi tes laboratorium yang banyak dipakai untuk mendiagnosis defisiensi besi pada ibu hamil karena cara pemeriksaan tidak rumit, akurat, lebih sensitif dan dapat menghemat waktu dan biaya²⁷.

2.2.3.1.Feritin

Keseimbangan besi dapat dipertahankan selama kehamilan jika tersedia cadangan besi (300 mg) yang mencukupi saat mulai hamil. Batasan sampai dimana wanita usia subur dapat memenuhi kebutuhan besi selama kehamilan dapat diestimasi dari studi yang menghitung cadangan besi melalui pengukuran konsentrasi feritin serum dan indeks hematologi lain²⁹. Feritin serum sebesar 1 ug/l ekuivalen dengan cadangan besi sebanyak 8 mg⁴¹. Pada kondisi kekurangan zat besi, kadar feritin serum < 30 ug/l³⁴. Kondisi kelebihan besi dengan kadar feritin > 300 ug/l⁴².

Feritin ada dalam darah dalam konsentrasi sangat rendah. Pada keadaan normal kurang lebih 1 % besi plasma terkandung dalam feritin. Feritin plasma berada dalam keseimbangan dengan cadangan tubuh, jumlah besi dalam cadangan tercermin dalam konsentrasi feritin plasma, konsentrasi feritin plasma menurun sangat cepat pada perkembangan defisiensi besi lama sebelum perubahan diobservasi dalam konsentrasi hemoglobin darah⁴⁰.

Feritin serum mengalami kenaikan ringan pada awal kehamilan, kemungkinan karena turunnya aktivitas eritropoietik, sehingga besi dialihkan ke cadangan. Setelah itu konsentrasi feritin serum turun sampai 50 % normal pada pertengahan kehamilan. Perubahan ini mencerminkan adanya hemodilusi dan mobilisasi besi dari tempat cadangan guna memenuhi meningkatnya kebutuhan akibat kehamilan yang dapat dilihat pada Gambar 4 .



Gambar 4: Pengaruh dari suplementasi pada konsentrasi serum feritin ibu hamil

(Bothwell T.H.2000)²⁹

• Kelompok suplementasi □ kelompok tanpa suplementasi

Feritin serum spontan akan meningkat dalam beberapa bulan setelah persalinan pada sebagian besar wanita yang menderita defisiensi besi ringan pada kehamilan tahap lanjut karena adanya besi yang dilepas oleh penurunan massa sel darah merah²⁷.

Pengukuran konsentrasi feritin serum dapat berperan sebagai indikator defisiensi besi yang sensitif⁴⁰. Konsentrasi feritin serum berbanding lurus dengan jumlah total cadangan besi terbukti dengan penurunan feritin serum sebagai respon atas pembuangan besi melalui flebotomi, respon positif kadar feritin serum terhadap terapi besi dan transfusi berulang, korelasi positif antara kadar feritin serum dan cadangan besi dalam sumsum tulang. Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar feritin serum yaitu defisiensi besi, kelebihan beban besi,

penyakit kronik, penurunan dan peningkatan eritropoiesis, penyakit hati akut dan kronik, leukemia dan penyakit Hodgkin, usia, jenis kelamin, ras⁴¹.

Feritin serum sebaiknya tidak dipakai sebagai indeks status besi dimana defisiensi timbul bersama dengan infeksi atau inflamasi⁴¹. Defisiensi besi lebih baik didiagnosis dengan mengukur konsentrasi reseptor transferin dan memeriksa aspirat sum-sum tulang³⁴. Feritin serum biasanya diukur menggunakan metoda immunoradiometrik dengan memakai sampel darah kapiler. Metoda ini memerlukan gamma counter, preparat feritin standar untuk meningkatkan presisi dalam pemeriksaan⁴⁰.

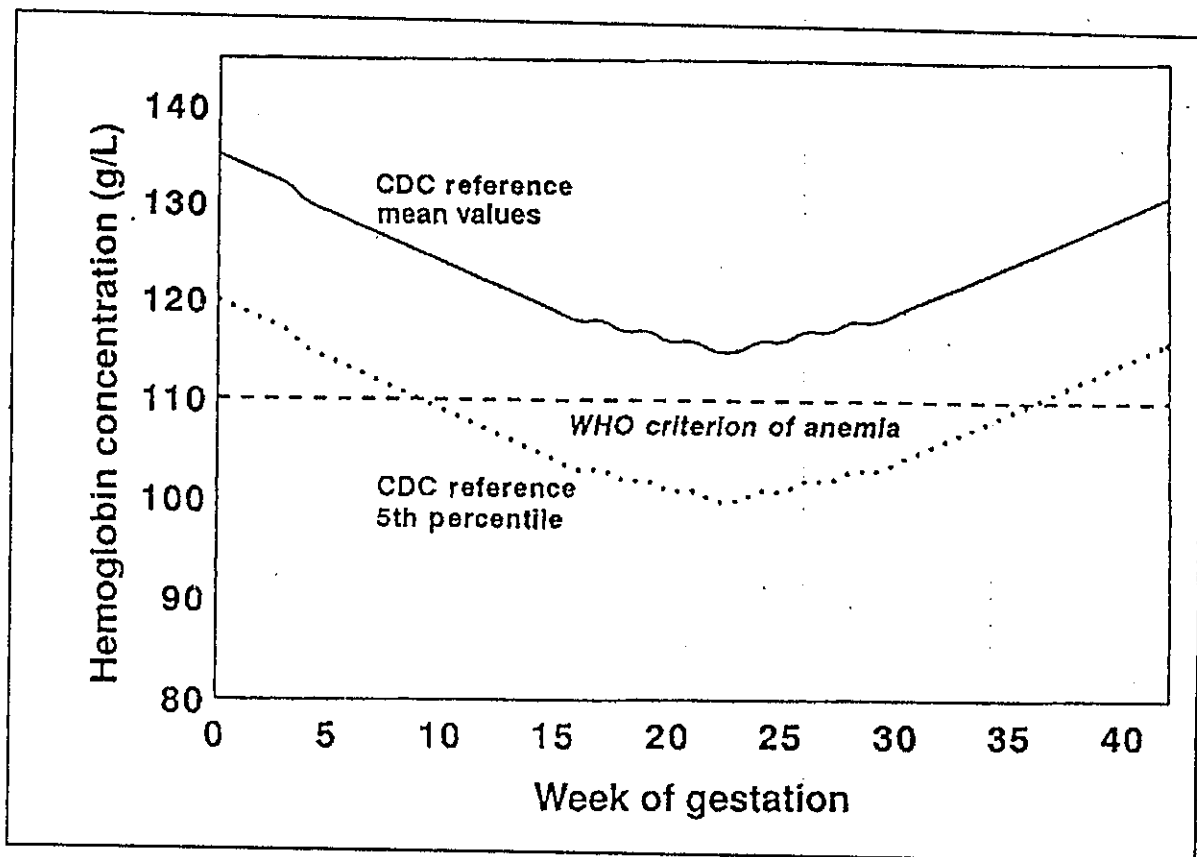
2.2.3.2. Hemoglobin

Molekul hemoglobin merupakan suatu konyugat protein globin dan 4 molekul Heme⁴¹. Hemoglobin mengangkut oksigen ke jaringan dan mengembalikan karbondioksida dari jaringan ke paru-paru. Hemoglobin mengandung kira-kira dua pertiga besi tubuh²⁰.

Untuk menentukan kadar hemoglobin kita harus menggunakan data rujukan yang spesifik untuk usia, ras dan jenis kelamin⁴¹. Konsentrasi hemoglobin < 11 g/l dipakai sebagai batas nilai untuk menentukan anemia selama kehamilan⁴². Untuk menilai tingkat keparahan anemia ibu hamil, WHO membagi atas tiga kategori ; anemia ringan hemoglobin 9,0 – 10,9 g/dl, anemia sedang sampai berat hemoglobin 7 – 8,9 g/dl, anemia sangat berat hemoglobin < 7 g/dl⁴³. Anemia sedang sampai sangat berat dapat menghasilkan konsekwensi kesehatan yang tidak diharapkan. Anemia sangat berat terbukti menghasilkan mortalitas maternal³². Anemia defisiensi besi moderat saat hamil dengan kadar hemoglobin 9 g/dl tidak disertai dengan perubahan morfologi eritrosit yang nyata, namun kadar feritin serum lebih rendah dibanding normal. Pemberian terapi besi yang cukup maka respon hematologi dapat dideteksi, laju peningkatan hemoglobin dan hematokrit bervariasi³¹.

Kriteria WHO mengenai batasan anemia selama kehamilan diperlihatkan pada Gambar 5. Sesuai dengan kurva rujukan CDC(*Centers for Disease Control*)

yang didasarkan pada observasi suplemen besi pada wanita yang sudah terukur kesehatan dan gizinya baik. Tidaklah mungkin menormalkan konsentrasi hemoglobin selama kehamilan, tanpa memperhatikan dosis besi atau pola pemberiannya, kecuali masih ada anggapan cadangan besi yang mendasar⁴². CDC menetapkan batas nilai 11,0 g/dl untuk trimester pertama, untuk trimester kedua 10,5 g/dl dan untuk trimester ketiga 11,0 g/dl pada skrining anemia wanita hamil²⁷.



Gambar 5 : Garis horizontal pada 110 g/l merupakan rujukan organisasi kesehatan dunia (WHO), kriteria yang banyak digunakan untuk anemia pada kehamilan. Pasangan garis lengkung merupakan data dari CDC yang didasarkan pada wanita yang mendapat suplementasi besi, sudah terukur kesehatan dan gizi baik. Kurva atas menunjukkan estimasi kelompok konsentrasi Hemoglobin rata-rata. Kurva bawah menggambarkan persentil kelima distribusi hemoglobin dengan perkiraan SD 9 g/l (Beaton G.H.2000)⁴⁴.

2.3. Interaksi Fe dan Zn

Interaksi antar mikronutrien dalam tubuh digambarkan sebagai sebuah sistem gir yang saling mengait. Status dan manipulasi terhadap salah satu nutrien dalam tubuh akan dipengaruhi dan berakibat pada minimal dua mikronutrien lainnya⁴⁵.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa jika memasukan Zn dan Fe maka terdapat masalah pada absorpsinya¹⁷. Besi dan Zn berkompetisi untuk mendapatkan tempat ikatan pada permukaan usus. Pada kondisi seperti ini elemen yang konsentrasinya tinggi akan menghambat unsur yang lain¹³.

Zn merupakan kofaktor dari banyak enzim diantaranya asam aminolevulinik dehidratase yang berfungsi dalam biosintesa heme sehingga kekurangan Zn dapat menimbulkan anemia ringan³.

Besi dan Zn dalam makanan di serap di usus dan tubuh mempunyai protein transferin yang akan membawa logam apa saja yang bermuatan positif dua. Pada keadaan normal, transferin biasanya kurang dari 50% berikatan dengan besi. Pada kasus kelebihan besi, transferin akan mengikat lebih dari itu yang mengakibatkan tempat ikatan yang lain tinggal sedikit dan mengganggu penyerapan Zn³.

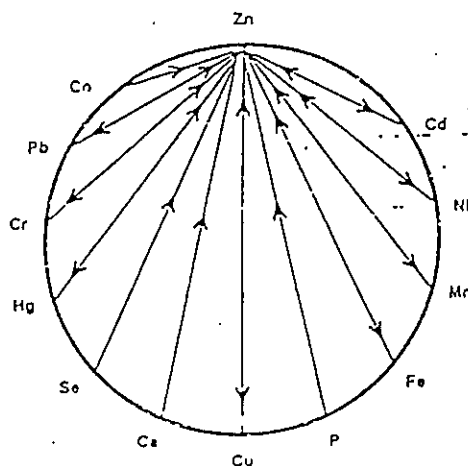
Pemberian besi dalam bentuk anorganik akan menurunkan konsentrasi Zn serum¹². Pemberian Zn dalam bentuk an organik akan menurunkan konsentrasi serum feritin. Zn dalam bentuk senyawa anorganik dapat menghambat penyerapan besi dalam bentuk senyawa anorganik¹³. Pemberian Zn dalam bentuk anorganik dan Fe dalam bentuk organik nyata tidak mempengaruhi penyerapan Zn. Pemberian Zn dalam bentuk organik dan Fe dalam bentuk anorganik nyata tidak mempengaruhi penyerapan Zn¹⁴.

Adanya ligan dalam makanan penyerapan Zn tidak dipengaruhi oleh konsentrasi besi. Besi dan Zn tidak berkompetisi untuk mendapatkan tempat ikatan transferin pada permukaan usus, karena Zn diserap kemudian diikat oleh albumin¹⁵.

Suplemen Zn lebih menguntungkan dalam penyembuhan gejala kekurangan vitamin A³⁵. Zn diperlukan untuk sintesis Retinol Binding Protein (RBP) kompleks larut air yang akan membawa retinol dari hati ke dalam jaringan². Defisiensi Zn menurunkan kemampuan organisme untuk memanfaatkan cadangan vitamin A¹⁹. Defisiensi vitamin A menghambat penggunaan kembali besi yang tersimpan di hati. Suplemen besi dengan vitamin A dan Zn dapat meningkatkan tingkat hemoglobin yang lebih tinggi pada wanita anemia dibandingkan hanya dengan suplemen besi³⁵. Defisiensi vitamin A pada binatang secara negatif mempengaruhi hematopoiesis²⁵.

Zn kurang bersifat toksik dan jarang timbul efek samping yang serius bahkan pada pemberian over dosis sekalipun, namun bila Zn diberikan pada dosis yang tinggi yaitu 30 mg/hr dalam jangka waktu lama maka dianjurkan mengkonsumsi suplemen Cu untuk menghindari kemungkinan defisiensi Cu²³. Asupan Zn yang tinggi dapat mengurangi absorpsi Cu¹. Cu merupakan kofaktor enzim feroksidase yang berfungsi untuk mengoksidasi ferro menjadi ferri supaya dapat berikatan dengan transferin dan didistribusikan dalam plasma darah³⁷.

Pemasukan yang berlebihan salah satu atau kombinasi *trace elemen mineral* yang dianggap antagonis terhadap Zn dapat menimbulkan defisiensi Zn dan akhirnya mengganggu absorpsi Zn yang dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6 : mineral antagonis untuk Zn (Watts L.D.1997)⁴⁵

Toksikitas oleh salah satu dari *trace elemen mineral* yang dianggap antagonis terhadap Zn di dalam jaringan dapat diobati dengan terapi Zn karena antagonisme tersebut sifatnya timbal balik. Zn berguna untuk melawan efek merugikan dari logam berat yang toksik seperti Cd, Hg, Pb⁴⁵.

2.4. Asam Folat

Mitchell menemukan asam folat tahun 1921 dan Angier mengidentifikasi struktur dan sintesa asam folat tahun 1945⁵². Asam folat banyak terdapat pada sumber hewani seperti ; hati, ginjal dan sumber nabati seperti ; sayuran berdaun hijau yang segar⁵³. Asam folat berwarna kuning, sedikit larut dalam air, mudah dioksidasi dalam larutan asam dan peka terhadap sinar matahari⁵². 50 - 90 % asam folat hilang pada pemasakan yang memakai banyak air⁵³.

Tubuh kita tidak mampu membuat asam folat. Kebutuhan asam folat meningkat akibat keadaan fisiologis (hamil, laktasi, prematuritas) dan keadaan patologis (anemia hemolitik, penyakit keganasan, penyakit kolagen)⁵⁴. Selama kehamilan, janin dan plasenta mengambil asam folat dari sirkulasi darah maternal sehingga janin tidak akan menjadi anemia kendati ibu mengalami anemia yang berat akibat defisiensi folat³¹. Prevalensi defisiensi asam folat pada ibu hamil di Nepal 6 %⁵⁵.

Asam folat diabsorpsi dari duodenum dan jejunum bagian atas, terikat pada protein plasma secara lemah dan disimpan dalam hati. Persediaan asam folat akan habis dalam waktu empat bulan tanpa adanya asupan folat⁵³.

Asam folat diperlukan untuk beberapa reaksi biokimia dalam tubuh antara lain sintesis DNA, reaksi konversi asam amino. Defisiensi asam folat akan mengganggu sintesis DNA sel eritroblas hingga terjadi gangguan maturasi inti sel akibatnya timbul sel-sel megaloblas⁵⁴.

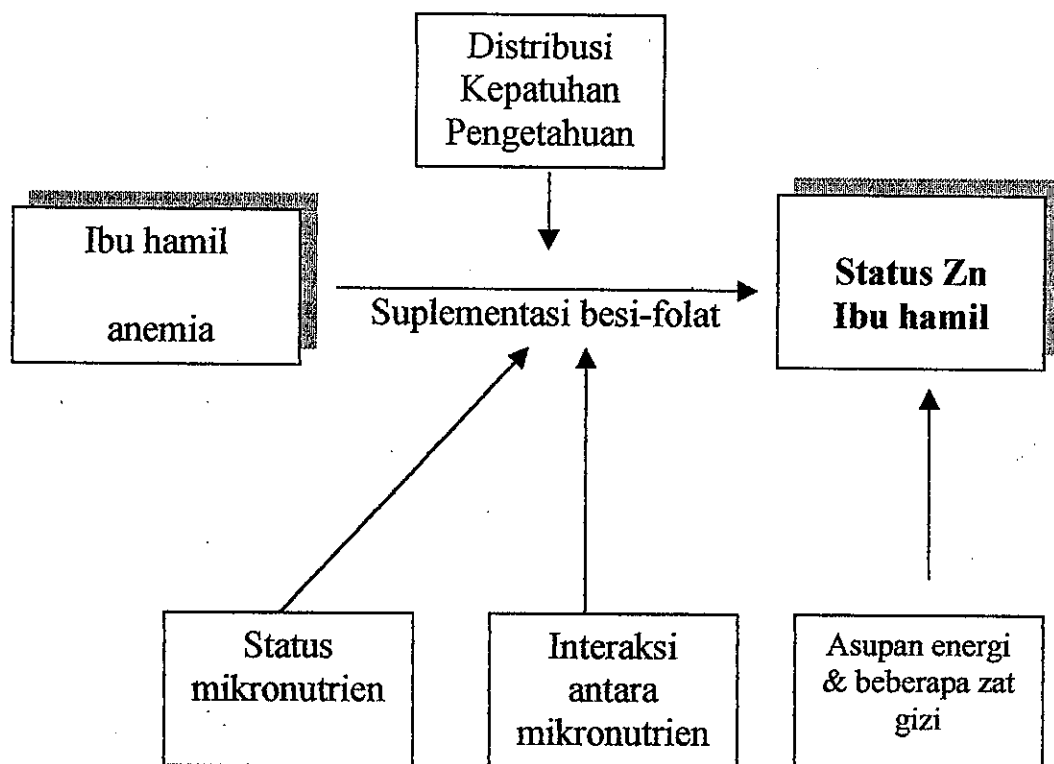
BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

Pada ibu hamil yang mendapat suplementasi besi – folat secara teoritis berdasarkan uraian pada bab terdahulu digunakan kerangka teori sebagai berikut.

3.1.Kerangka Teori

Ibu hamil anemia yang diberi suplementasi besi-folat dengan distribusi tablet besi-folat, kepatuhan dan pengetahuan ibu hamil yang cukup, akan mempengaruhi status Zn ibu hamil pascasuplementasi. Asupan energi dan beberapa zat gizi diduga juga mempengaruhi status Zn ibu hamil pascasuplementasi.



Catatan : • Mikronutrien : vitamin A, vitamin C, vitamin B₁, Ca, Cu, P, Pb, Hg.

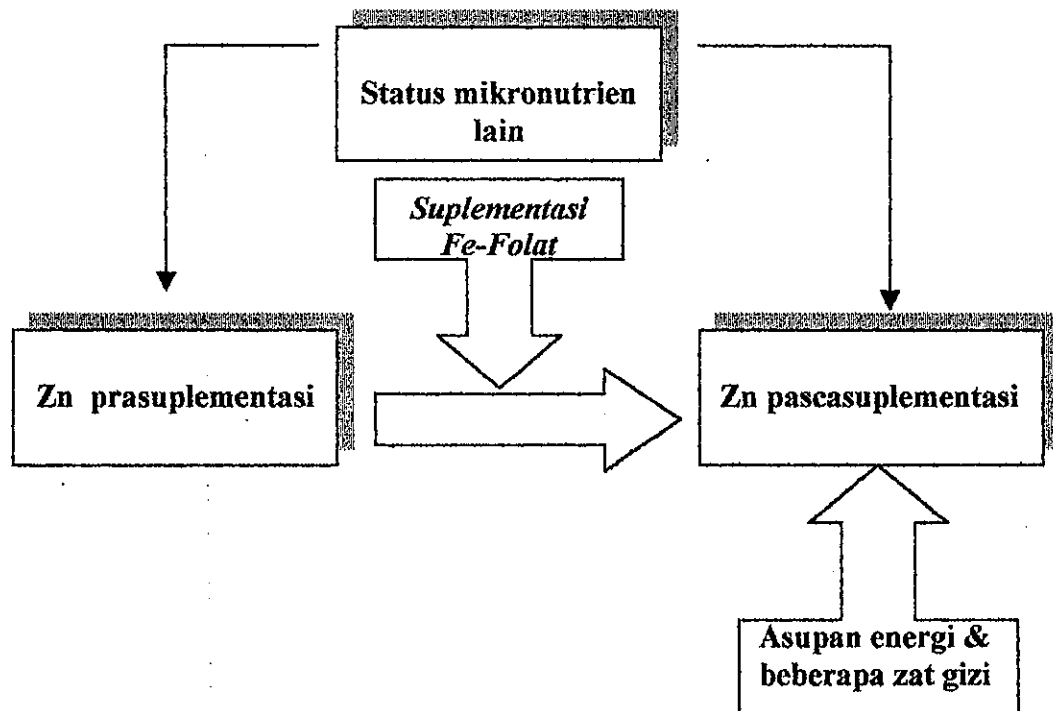
• Asupan energi & beberapa zat gizi : energi, protein, vitamin A, vitamin C, vitamin B₁, Zn, Ca, Fe, P.

3.2.Kerangka Konseptual

Suplementasi Fe - folat merupakan variabel bebas. Kepatuhan mengikuti suplementasi besi dikontrol dengan pemberian tablet Fe - folat secara langsung pada responden oleh bidan desa diantara waktu makan dan tidak dikonsumsi bersamaan dengan teh, kopi atau obat - obatan yang menghambat absorpsi besi.

Sesuai dengan tujuan penelitian perubahan status Zn ibu hamil yang diberi suplementasi besi - folat merupakan variabel tergantung.

Asupan energi dan beberapa zat gizi yang berasal dari makanan dan dianggap berperan pada status Zn, dihitung dengan metoda *food frequency table*, merupakan variabel perancu



Catatan : • Asupan makanan ; Asupan energi, protein, vitamin A, vitamin C, zat pemacu absorpsi Fe, zat penghambat absorpsi Fe, Ca, Fe, P, Zn.

3.3.Hipotesis Penelitian

Kadar Zn ibu hamil pascasuplementasi besi - folat selama dua bulan, lebih rendah dibanding prasuplementasi .

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian besar yang dilakukan bersama-sama dengan empat orang mahasiswa Spesialis Patologi Klinik dan seorang mahasiswa program Dotor Fakultas Kedokteran Undip.

Desain penelitian ini adalah pra eksperimental yaitu *one group pretest posttest*. Desain ini dipilih karena sampel adalah ibu hamil anemia dengan kadar Hb 9-10,9 g/dl sehingga tidak memungkinkan ibu hamil tersebut tidak diberikan pil besi-folat karena kadar Hb ibu hamil cenderung menurun.

4.2. Populasi dan Sampel

Populasi sampel terdiri dari delapan ratus sepuluh orang ibu-ibu hamil anemia di wilayah kerja Puskesmas Tlogorejo dan Karang Awen. Populasi studi adalah ibu-ibu hamil anemia dengan Hb 9-10,9 g/dl. Sampel diambil menggunakan teknik "*quota sampling*". Sampel adalah ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sampel yang memenuhi kriteria sampel diambil sebagai sampel penelitian. Adapun kriteria inklusi ini adalah :

- Ibu hamil dengan kadar Hb 9-10,9 g/dl.
- Kehamilan trimester kedua (14-24 minggu)
- Tidak menderita penyakit lain yang membahayakan baik sebagai akibat kehamilan maupun penyakit lain selama suplementasi dilaksanakan.

Kriteria eksklusi sebagai berikut :

- Ibu dengan gizi buruk (LLA)
- Kehamilan gemeli
- Tidak mengikuti program dengan baik misalnya jumlah minimal pil besi-folat yang dikonsumsi kurang dari 75 %.

Lima puluh lima orang responden yang memenuhi kriteria sampel diambil sebagai sampel penelitian.. Empat orang sampel dikeluarkan dari penelitian karena tidak bekerja sehingga sampel yang tersisa 51 orang.

4.3.Variabel Penelitian

No	Variabel	Definisi operasional
1.	Variabel bebas	
	-Tablet besi-folat	Tablet yang mengandung 60 mg besi elemental dan 0,25 mg asam folat yang diberikan pertablet secara langsung oleh bidan - bidan desa diantara waktu makan pagi dan siang, tidak dikonsumsi bersamaan dengan teh, kopi, susu, antasid.
2.	Variabel tergantung	
	-Perubahan kadar Zn pascasuplementasi	Perubahan kadar Zn serum ibu hamil yang anemia pascasuplementasi, diukur dengan <i>flame atomic absorption</i> dalam satuan $\mu\text{g/dl}$.
3.	Variabel perancu	
	-Asupan energi	Asupan energi dari asupan makanan per hari, yang dihitung dengan metoda <i>Food frequency table</i> . Angka kecukupan gizi anjuran (KGA) yang dipakai adalah 2485 Kkal/hari.
	-Asupan Protein	Asupan protein dari asupan makanan per hari, yang dihitung dengan metoda <i>Food frequency table</i> . Angka kecukupan gizi anjuran (KGA) yang dipakai adalah 60 gram/hari.
	-Asupan besi	Asupan besi dari asupan makanan per hari, yang dihitung dengan metoda <i>Food frequency table</i> . Angka kecukupan gizi anjuran (KGA) yang dipakai 45 mg/hr.
	-seng	Asupan seng dari asupan makanan per hari, yang dihitung dengan metoda <i>Food frequency table</i> . Angka kecukupan gizi anjuran (KGA) yang dipakai adalah 20 mg/hr.

-Asumsi kalsium	Asumsi kalsium dari asupan makanan per hari yang dihitung dengan metoda <i>Food frequency table</i> . Angka kecukupan gizi anjuran (KGA) yang dipakai 900 mg/hr
-Asumsi Fosfor	Asumsi fosfor dari asupan makanan per hari yang dihitung dengan metoda <i>Food frequency table</i> . Angka kecukupan gizi anjuran(KGA) yang dipakai 650 mg/hr
-Vitamin A	Asumsi vitamin A dari asupan makanan per hari yang dihitung dengan metoda <i>Food frequency table</i> . Angka kecukupan gizi anjuran(KGA) yang dipakai 700 RE/hr
-Vitamin C	Asumsi vitamin C dari asupan makanan per hari yang dihitung dengan metoda <i>Food frequency table</i> . Angka kecukupan gizi anjuran (KGA) yang dipakai 70 mg/hr.
-Vitamin B ₁	Asumsi vitamin B ₁ dari asupan makanan per hari yang dihitung dengan metoda <i>Food frequency table</i> . Angka kecukupan gizi anjuran (KGA) yang dipakai 1,2 mg/hr
-Asumsi zat pemacu absorpsi Fe	Asumsi zat pemacu absorpsi besi non heme (vitamin C, vitamin B ₁₂ , asam askorbat, daging, ikan) dengan cara " <i>Scoring</i> " menggunakan kuesioner, dinyatakan dengan frekwensi.
-Asumsi zat penghambat absorpsi Fe	Asumsi zat penghambat absorpsi besi non heme (serat, teh, kopi) dengan cara " <i>Scoring</i> " menggunakan kuesioner, dinyatakan dengan frekwensi .

4.4. Bahan dan materi

Darah vena, serum ibu hamil anemia pada trimester kedua dengan Hb 9-10.9 g/dl dan serum ibu hamil trimester ketiga. Sodium lauryl sulfat, EDTA, tabung yang berisi antibodi anti feritin monoclonal pada permukaan dalam tabung polystyrene, anti feritin polyclonal yang berlabel radioaktif I¹²⁵, bufer, feritin standar, HNO₃ pa, HClO₄, aquades.

4.5. Alat / Instrumen penelitian

- Hemocue
- Gamma counter
- Sysmex
- Sentrifuse
- AAS
- Kompor listrik
- Tabung sentrifus, tabung reaksi, erlemeyer, test tube, penjepit, pipet.

4.6. Tempat penelitian

Lokasi penelitian dilakukan di kecamatan Karang Awen dalam wilayah Kabupaten Demak dengan pertimbangan prevalensi anemia pada ibu hamil di kabupaten ini tinggi (81,3%), berdasarkan hasil pemetaan anemia tahun 1999⁴⁶.

4.7. Kurun waktu penelitian dan pengumpulan sampel

Penelitian berlangsung selama sembilan bulan dengan pentahapan yang dapat dilihat pada Lampiran 1. Pengumpulan sampel dimulai setelah mendapat izin dari Pemerintah Daerah dan *Ethical Clearance* dari Komisi Etika Fakultas Kedokteran UNDIP.

Pada tahap prasuplementasi besi dilakukan pengambilan darah vena oleh analis dari Laboratorium Bioteknologi Kedokteran sub bidang Mikronutrien FK UNDIP dan Analis dari Puskesmas setempat.

Ibu hamil yang diikutkan dalam program suplementasi besi menggunakan jadwal pemberian besi dua kali perminggu (Senin dan Kamis) selama 8 minggu.

Pada tahap pascasuplementasi, dilakukan pengambilan darah vena ibu hamil yang mengkonsumsi 16 tablet dengan petugas yang sama.

4.8. Prosedur penelitian

Registrasi ibu hamil oleh 12 orang bidan desa pada trimester pertama (12-20), seleksi Hemoglobin dengan Hemocue. Ibu yang mempunyai

Hemoglobin 9 - 10,9 g/dl dan kehamilan pada trimester kedua (14-24), diikuti dalam penelitian sebanyak 55 orang. Ibu hamil yang ikut program diambil 5 cc darah vena, 1 cc ditambah 25 ul antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan Hemoglobin dengan cara *sysmex*, sisanya disentrifus dilokasi untuk diambil serumnya, digunakan untuk pemeriksaan Zn serum dengan AAS, feritin serum dengan metode *immunoradiometric assay* dan cadangan yang disimpan pada temperatur - 80°C.

Ibu hamil diberi suplementasi pil besi-folat yang mengandung 60 mg Fe elemental dan 0,25 mg asam folat dua kali seminggu (Senin dan Kamis) selama 8 minggu. Pengarahan diberikan untuk tidak meminum pil besi-folat bersamaan dengan teh, kopi dan susu. Pil besi-folat diminum di antara waktu makan pagi dan siang kecuali ibu hamil yang mengalami mual dan pusing, diberikan malam hari. Pada pelaksanaan suplementasi dilakukan pencatatan jumlah pil besi-folat yang dimakan oleh bidan desa.

Ibu hamil yang menyelesaikan program suplementasi dengan mengkonsumsi 16 tablet, diambil darahnya dan dilakukan pemeriksaan kadar Hemoglobin di laboratorium rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang dengan metode *Sodium Lauryl Sulfate* dan alat Sysmex KX 21. Untuk pemeriksaan Zn serum, preparasi serum dikerjakan di laboratorium PAU Pangan dan Gizi Yogyakarta, pembacaan dengan AAS (Atomic Absorption Spectrofotometer) pada laboratorium Bioteknologi sub bidang mikronutrien Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Asupan energi, protein, besi, Zn, Ca, P, vitamin B₁, vitamin A, vitamin C dari makanan diukur berdasarkan metoda *food frequency table* yang dilakukan setelah 1 bulan program suplementasi berjalan. Responden di wawancarai mengenai jenis dan banyaknya makanan yang dikonsumsi selama beberapa waktu (hari, minggu, bulan) dengan menggunakan kuesioner. Selain zat-zat gizi yang telah diuraikan, makanan yang dikonsumsi juga dinilai kandungan zat-zat penghambat dan pemacu absorpsi besi non heme dengan cara "Scoring", yang bersifat kuantitatif. Responden diwawancarai mengenai konsumsi makanan penghambat dan pemacu absorpsi besi dengan menggunakan kuesioner (Lampiran 3). Frekuensi konsumsi dinyatakan dengan skor 0 (tak pernah), 1 (1-3 kali/bulan), 2 (1 kali/minggu), 3 (2-3 kali/minggu), 4

(4-6 kali/minggu), 5 (1 kali/hr), 6 (2-3 kali/hr), 7 (4-6 kali/hari). Makin tinggi skor konsumsi makanan penghambat dan pemacu absorpsi besi makin sering responden mengkonsumsi zat penghambat dan pemacu absorpsi besi.

Lima puluh lima orang responden yang diikuti dalam suplementasi, empat orang sampel dikeluarkan dari penelitian karena tidak bekerja sehingga sampel yang tersisa 51 responden.

Semua pemeriksaan dikerjakan oleh peneliti bersama-sama dengan seorang dari program S₃, empat orang dari Residen Patologi Klinik dan dibantu tenaga Analis dari laboratorium.

4.8.1. Penentuan kadar hemoglobin⁴⁷

- 1 cc darah vena + 25 µl EDTA → pipet 20 µl kedalam alat sysmex.
- Membran sel darah merah dalam stomatolyzer dilisis → molekul Hb
- Ion ferro dalam molekul Hb $\xrightarrow{+SLS}$ Kompleks SLS-ion ferri-Hb yang berupa larutan berwarna .
- Ukur absorban pada panjang gelombang 555 nm.
- Kadar hemoglobin didapat dengan membandingkan dengan standart.

4.8.2. Penentuan kadar feritin⁴⁸

- Darah vena disentrifus → serum.
- Feritin dalam serum + *antibodi antiferitin monoclonal* yang dimobilisasi pada permukaan dalam tabung polystyrene + tracer *anti feritin polyclonal* yang berlabel radio aktif I¹²⁵
- + bufer kemudian tuangkan sehingga *Antibodi anti feritin* berlabel I¹²⁵ yang tidak berikatan dilepas atau mereduksi ikatan non spesifik dengan kadar yang sangat rendah untuk menjamin ketepatan yang baik.
- Antibodi anti feritin berlabel I¹²⁵ yang berikatan dalam tabung diukur dengan gamma counter.
- Jumlah *Antibodi anti feritin* berlabel I¹²⁵ yang berikatan dalam

tabung permenit dibandingkan dengan jumlah yang didapat dari kalibrasi (kadar feritin standar).

4.8.3. Penentuan kadar Zn serum⁴⁹

- Darah vena $\xrightarrow{\text{sentrifus}}$ serum
- 1 cc serum + 1 ml HNO_3 pa. $\xrightarrow{\quad \blacktriangle \quad}$ Larutan coklat bening
- + 1 ml HClO_4 $\xrightarrow{\quad \blacktriangle \quad}$ larutan putih jernih. Encerkan menjadi 10 ml.
- Ukur dengan alat AAS menggunakan lampu Hallow Chatode Zn pada panjang gelombang 213,9 nm.
- Kadar Zn serum dibandingkan dengan kadar Zn standar.

4.9. Analisis data

1. Semua data yang diperoleh dianalisis secara diskriptif dan normalitas data diuji dengan Kolmogorof Smirnov.

Semua data kecuali data perbedaan kadar Zn serum pra dan pascasuplementasi distribusinya normal maka uji selanjutnya digunakan pair t test.

Perbedaan Zn Pra dan pascasuplementasi distribusinya tidak normal maka selanjutnya digunakan uji Wilcoxon.

2. Faktor – faktor yang diduga sebagai perancu dan belum bisa dikendalikan pengaruhnya terhadap perubahan Zn maka dilakukan *uji Pearson correlation* dan dilanjutkan dengan uji t.

Pengolahan dan analisa data menggunakan program komputer SPSS versi.10 dengan nilai batas kemaknaan yang dipakai α 5 %.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Gambaran umum daerah penelitian

Kecamatan Karang Awen sebelah Utara berbatasan dengan Kecamatan Guntur, sebelah Selatan berbatasan dengan Kecamatan Klepu, sebelah Barat berbatasan dengan Kecamatan Mranggen dan sebelah Timur berbatasan dengan Kecamatan Tegowanu. Pada Kecamatan Mranggen banyak terdapat pabrik.

Kecamatan Karang Awen mempunyai Puskesmas Karang Awen yang terletak di pinggir jalan raya Semarang – Purwodadi dan Puskesmas Tlogorejo yang terletak di desa Tlogorejo. Masing-masing Puskesmas mempunyai Polindes di setiap desa yang terletak jauh dari jalan raya (Lampiran 2). Puskesmas Karang Awen memiliki enam Polindes yang terletak di Desa Brambang, Punden Arum, Bumi Rejo, Karang Awen, Sidorejo, Kuripan, sedangkan Puskesmas Tlogorejo mempunyai 6 Polindes yang terletak di Desa Jragung, Wonosekar, Marga Hayu, Tlogorejo, Teluk dan Rejosari. Melihat letak geografi desa-desa di mana calon responden penelitian berada, keterpaparan mereka terhadap polusi jalan raya hanya sedikit dan kurang lebih sama. Di Daerah penelitian tidak terdapat pabrik-pabrik atau tambang yang berpotensi menyebarkan polusi logam-logam berat terhadap penduduk. Logam-logam berat Hg, Pb, merupakan *trace elemen mineral* yang dianggap antagonis terhadap Zn dan Fe yang dapat mengganggu absorpsi Zn dan Fe⁴⁵. Keadaan dan kondisi rumah responden ibu hamil kurang lebih sama dan terbuat dari kayu yang tidak mengandung logam berat.

Pada saat dilakukan penelitian, di beberapa desa sedang berjalan program pemberian makanan tambahan (PMT) ibu hamil dan nifas selama tiga bulan. Makanan yang diberikan berupa susu, telur, makanan yang telah diperhitungkan nilai gizinya disediakan pada warung dekat dengan ibu hamil dan nifas yang menjadi sasaran program. Dengan demikian kemungkinan terjadi perbedaan konsumsi asupan energi dan zat-zat gizi antara yang masuk program PMT dan yang tidak.

5.2. Karakteristik umum responden penelitian

Pendidikan terendah responden adalah 0 tahun dan tertinggi 12 tahun. Rerata jumlah tahun pendidikan 6.88 tahun \pm 3.30 (Tabel 1).

Tabel 1. Diskripsi distribusi karakteristik umum responden

Variabel	Rerata	SB	Mini Mum	Maksi Mum	K-S Z	P	N
Pendidikan (tahun)	6.88	3.30	0	12	1.838	.002	51
Pendapatan/Kapita/bulan (Ribu Rp)	70.33	35.49	25	243	1.089	.187	51

Tingkat pendapatan percapita responden ibu hamil yang rendah diduga karena pekerjaan ibu hamil pada umumnya buruh pabrik di Kecamatan Mranggen, bertani dan ibu rumah tangga. Pendapatan yang rendah ini banyak dibantu oleh adanya program jaringan pengaman sosial (JPS) untuk beras murah, sembako murah, PMT ibu hamil dan nifas berupa susu dan telur, PMT bayi usia 6-11 bulan berupa susu dan roti, PMT anak balita, PMT anak sekolah dasar dan pemberian beasiswa bagi anak yang kurang mampu ekonominya.

5.3. Status besi dan Zn responden pra dan pascasuplementasi

Kadar hemoglobin (Hb) ibu hamil prasuplementasi adalah 10.4 ± 0.56 g/dl, di bawah batas anemia wanita hamil yang ditetapkan CDC. CDC menetapkan 10.5 g/dl untuk batas anemia wanita hamil pada trimester kedua dan 11.0 g/dl untuk kehamilan trimester ketiga²⁷. Terdapat 47.06 % responden ibu hamil dengan kadar Hb di bawah normal. Kadar Hb pascasuplementasi 10.47 ± 0.72 g/dl, masih di bawah nilai batas anemia yang ditetapkan CDC yakni 11.0 g/dl. Ternyata pasca suplementasi 72.5 % masih berkadar Hb di bawah normal.

Kadar hemoglobin responden pascasuplementasi lebih tinggi dari pada kadar hemoglobin prasuplementasi besi-folat, namun secara statistik kenaikan kadar Hb tidak bermakna (Tabel 2). Menurut CDC, wanita yang mendapat

suplementasi besi dan kesehatan serta gizi baik maka kadar Hb terus menurun dan mencapai puncaknya pada minggu 24 kehamilan karena terjadinya hemodilusi. Kadar Hb akan mulai meningkat pada trimester ketiga, peningkatan kadar Hb lebih besar pada pertengahan sampai akhir trimester ketiga⁴⁴. Disamping itu karena terjadinya penurunan kadar Zn pascasuplementasi. Zn merupakan kofaktor dari banyak enzim diantaranya asam amino leuvulinik dehidratase yang berfungsi dalam biosintesa Heme³. Defisiensi Zn dapat menurunkan kadar albumin serum, prealbumin dan transferin²⁵. Protein transferin akan membawa Fe dan Zn serta logam yang bermuatan positif dua dari mukosa usus, didistribusikan dalam darah, sum-sum tulang dan tempat pembuatan darah merah lainnya^{2,3}. Albumin juga membawa Zn melalui lintasan bolak balik dari usus ke darah dan dari darah ke usus³.

Kadar feritin responden ibu hamil prasuplementasi adalah 33.5 ± 28.6 ng/ml, menunjukan besi cadangannya cukup baik. Feritin serum $< 30 \mu\text{g/l}$ merupakan kondisi kekurangan zat besi³⁴. Kadar feritin pascasuplementasi 20.9 ± 13.81 ng/ml dan terdapat 76.5 % ibu dengan kadar serum feritin di bawah $30 \mu\text{g/l}$.

Kadar feritin serum responden ibu hamil prasuplementasi lebih tinggi secara bermakna ($p < 0,05$) dibanding rata-rata kadar feritin serum pascasuplementasi (Tabel 2). Konsentrasi feritin serum secara faali turun sampai 50 % dari normal pada pertengahan kehamilan. Perubahan ini terjadi karena adanya hemodilusi dan mobilisasi besi dari tempat cadangan guna memenuhi meningkatnya kebutuhan akibat kehamilan. Kadar feritin serum akan mulai meningkat pada minggu kedua puluh delapan bila diberi suplementasi besi-folat dan akan menurun terus apabila tanpa suplementasi²⁹.

Tabel 2. Status Fe dan Zn serum responden

Indikator	Prasuplementasi \bar{x} (SB)	Pascasuplementasi \bar{x} (SB)	t	p
Hb (g/dl)	10.4 ± 0.56	10.47 ± 0.72	1.28	0.207
Feritin (ng/ml)	33.5 ± 28.6	20.9 ± 13.81	3.77	0.000
Zn (µg/dl)	58.9 ± 43.5	14.7 ± 8.78	7.02	0.000

Kadar Zn serum ibu hamil prasuplementasi adalah 58.9 ± 43.5 µg/dl yang menunjukkan dalam batas kadar Zn normal. Kadar Zn serum normal 50-120µg/dl⁵⁰. Namun ada 47.05 % dengan status Zn di bawah normal. Wanita hamil di Lima Peru 60 % anemia dan lebih kurang 50 % memiliki kadar Zn lebih rendah dari konsentrasi serum Zn normal¹⁶. Sedangkan kadar Zn serum pascasuplementasi 14.7 ± 8.78 µg/dl, jauh di bawah kadar Zn prasuplementasi. Secara faali kadar Zn ibu hamil turun 20-30 % dibanding dengan kondisi tidak hamil yang menggambarkan ekspansi volume plasma dan transfer Zn dari ibu ke janin¹⁰.

Kadar Zn serum prasuplementasi lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,05$) dibanding kadar Zn serum pasca suplementasi (Tabel 2). Pemberian suplementasi besi-folat yang berupa senyawa besi anorganik akan meningkatkan konsentrasi besi anorganik. Besi anorganik dan Zn berkompetisi untuk mendapatkan tempat ikatan pada permukaan usus. Konsentrasi besi yang tinggi akan menghambat penyerapan Zn dari makanan^{13,46}. Pada keadaan kelebihan besi, transferin akan mengikat lebih banyak besi yang mengakibatkan tempat ikatan Zn tinggal sedikit dan mengganggu penyerapan Zn¹³. Menurut Watt, pemberian berlebihan salah satu *trace elemen mineral* yang dianggap antagonis terhadap Zn dapat menimbulkan defisiensi Zn⁴⁵.

Dari uraian diatas maka hipotesa penelitian diterima dimana, kadar Zn ibu hamil pascasuplementasi besi-folat selama dua bulan lebih rendah dibandingkan

dengan kadar Zn prasuplementasi secara bermakna. Oleh karena perubahan kadar Zn kemungkinan juga disebabkan oleh asupan makanan maka dilakukanlah perhitungan dan analisis asupan makanan

5.4. Asupan energi dan beberapa zat gizi responden ibu hamil

Distribusi asupan energi, protein, mineral, Fe, Zn, Ca, P, vitamin C, vitamin A, vitamin B₁, zat penghambat absorpsi Fe dan zat pemacu absorpsi besi menunjukkan distribusi yang normal (Tabel 3). Zat-zat pemacu absorpsi Fe adalah asam askorbat, vitamin A dan β karoten, vitamin C, sedangkan yang menghambat absorpsi Fe adalah phytat, posphat, tanin, oksalat, polifenol^{30,37,38,52}.

Tabel 3 : Asupan energi dan beberapa zat gizi ibu hamil.

Variabel	Mean	SD	Mini Mum	Maksi Mum	Kurva	P	N
Energi (Kkal/hr)	2103.31	343.20	1572	3031	N	0.713	51
Protein (g/hr)	67.05	16.98	36.6	99.3	N	0.827	51
Fe (mg/hr)	18.37	7.55	6.0	34.6	N	0.789	51
Zn (mg/hr)	19.5	10.873	8.7	55.9	N	0.145	51
Ca (mg/hr)	665.80	315.64	229	1647	N	0.778	51
P (mg/hr)	1385.22	440.26	664	2618	N	0.19	51
Vitamin A (RE/hr)	3903.57	2004.53	308	8779	N	0.795	51
Vitamin C (mg/hr)	162.38	115.81	18.6	621.0	N	0.32	51
Vitamin B ₁	1.18	1.153	0.55	8.96	N	0.202	51
Zat pemacu absorpsi Fe	18.51	7.60	6	53	N	0.867	51
Zat penghambat absorpsi Fe	23.0	5.91	15	46	N	0.801	51

Rerata asupan energi responden ibu hamil adalah 2103.3 Kkal/hr (± 343.20) yang masih berada dibawah AKG yang dianjurkan yaitu 2485 Kkal/hr. Ada responden yang asupan energinya 3031 Kkal/hr, hal ini mungkin disebabkan karena yang bersangkutan merupakan penerima program PMT ibu hamil dan nifas. Makanan yang diberikan berupa telur, susu, makanan sehari-hari yang telah diperkirakan gizinya, dapat diambil dari warung dekat ibu hamil dan nifas yang

menjadi sasaran program selama tiga bulan. Namun tidak semua ibu hamil yang menjadi target program ini dan masih ada responden dengan asupan energi 1572 Kkal/hr. Terdapat 48 orang ibu (86.31 %) yang asupan energinya di bawah AKG.

Rerata asupan protein ibu hamil adalah 67.5 gram/hr (± 16.98) berada diatas AKG untuk protein ibu hamil (60 gram/hr). Asupan protein tertinggi pada studi ini adalah 99.3 gram/hr karena ibu hamil mendapat program PMT ibu hamil dan nifas. Sedangkan ibu hamil yang tidak diikutkan program tersebut asupan protein terendah 36.6 gram/hr.

Rerata asupan Fe ibu hamil adalah 18.4 mg/hari (± 7.55) yang jauh di bawah AKG yakni 46 mg/hr. Asupan Fe ibu hamil yang terendah adalah 6 mg/hr dan tertinggi 34.6 mg/hr. Tidak seorangpun mengkonsumsi besi dari makanan sesuai AKG, dengan demikian kebutuhan besi tidak bisa dipenuhi dari ketersediaan besi dalam makanan sehingga pemberian suplementasi besi-folat sangat tepat untuk memenuhi kebutuhan besi ibu hamil.

Rerata asupan Zn ibu hamil adalah 19.5 mg/hr (± 10.87). Asupan Zn ibu hamil menurut AKG adalah 20 mg/hari. Asupan Zn tertinggi pada penelitian ini adalah 55.9 mg/hari, hal ini mungkin disebabkan karena responden mendapat susu, telur lewat program PMT ibu hamil dan nifas. Zn banyak terdapat pada makanan laut, unggas, hati, susu, kuning telur, sereal, biji-bijian, buncis^{2,21}. Zn sangat penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin serta dalam produksi ASI. Selama kehamilan absorpsi Zn meningkat 30 % pada trimester kedua dan ketiga²². Zn kurang bersifat toksik dan jarang timbul efek samping yang serius bahkan pada pemberian berlebih sekalipun⁵³. Pada studi ini asupan Zn terendah adalah 8.7 mg/hari. Kemungkinan responden mendapat sebagian besar energi dari makanan pokok yang berasal dari produk nabati. Asupan Zn dari sumber nabati memiliki hubungan positif yang kuat dengan asupan serat yang dapat menurunkan bioavailabilitas Zn nabati. Kekurangan Zn yang berat dapat berimplikasi pada ibu hamil berupa keterlambatan pertumbuhan janin, perkembangan bayi yang abnormal dan persalinan yang sulit¹⁰.

Rerata asupan Ca ibu hamil pada penelitian ini adalah 665.8 mg/hari (± 315.64). AKG untuk Ca adalah 900 mg/hari. Asupan Ca ibu hamil terendah yaitu

229 mg/hr mungkin disebabkan karena responden sebagian besar tidak mengonsumsi susu atau produk susu yang merupakan salah satu sumber Ca yang tinggi. Asupan Ca ibu hamil tertinggi 1647 mg/hr. Asupan yang tinggi ini pada responden yang mengonsumsi susu, mendapatkan susu lewat program PMT ibu hamil dan nifas.

Rerata asupan P ibu hamil adalah 1385.2 mg/hari (± 440.26). Fosfor tersebar dalam berbagai bahan makanan hingga konsumsi responden telah dapat mencukupi atau memenuhi AKG yang besarnya 650 mg/hr.

Asupan vitamin B₁ ibu hamil yang terendah 0.55 mg/hari dan tertinggi 8.96 mg/hari dengan rerata 1,2 mg/hr (± 0.55), memenuhi AKG (1.2 mg/hr).

AKG vitamin A adalah 700 RE/hari, dengan demikian rerata asupan responden sudah berada jauh diatas AKG. Asupan vitamin A yang tinggi akan meningkatkan status besi tubuh⁴.

Dalam hal vitamin C, masih ada 12 orang responden (21.82 %) yang asupan vitamin C di bawah AKG dan 43 orang responden (78.2 %) yang diatas AKG. Sumber vitamin C sebagian besar berasal dari sayuran dan buah-buahan segar⁵². Vitamin C cukup tersedia di daerah penelitian. Konsumsi bahan makanan yang tinggi kandungan vitamin C akan meningkatkan penyerapan besi non heme yang ada pada bahan makanan nabati².

Rerata asupan zat penghambat absorpsi besi yang berasal dari makanan lebih tinggi dibandingkan dengan rerata asupan zat pemacu absorpsi besi sehingga responden lebih sering mengonsumsi zat penghambat absorpsi besi.

5.5.Karakteristik responden dihubungkan dengan perubahan kadar Zn

Uji korelasi bivariat ternyata menunjukkan tidak adanya hubungan antara berbagai karakteristik responden (pendapatan, pendidikan dan umur kehamilan) dengan perubahan kadar Zn (Lampiran 5A). Selanjutnya dilakukan uji beda dari rerata berbagai karakteristik responden dengan perubahan kadar Zn.

Pada Tabel 4 menunjukkan tidak adanya perbedaan antara rata-rata pendapatan/kapita/bulan, pendidikan dan umur kehamilan dengan perubahan kadar Zn pada kelompok yang naik dan yang turun. Dengan demikian

pendidikan, umur kehamilan dan berpenghasilan tidak berperan dalam penurunan kadar Zn.

Tabel 4 : Rata-rata pendapatan, pendidikan dan umur kehamilan berdasarkan perubahan kadar Zn

	Perubahan Kadar Zn				uji t p
	Turun (47)		Naik (4)		
	Rerata	SB	Rerata	SB	
Pendapatan/kapita/bulan(Ribu Rp)	70.49	36.36	68.5	26.74	0.107
Pendidikan (tahun)	6.83	3.41	7.5	1.73	0.386
Umur kehamilan (minggu)	19.7	3.43	19.5	3.70	0.89

5.6.Asupan energi dan beberapa zat gizi dengan perubahan kadar Zn

Uji korelasi bivariat antara asupan energi dan beberapa zat gizi dengan perubahan kadar Zn menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna (lampiran 5B). Uji beda dari rerata asupan energi dan beberapa zat gizi dengan perubahan kadar Zn selanjutnya dilakukan.

Rerata asupan energi, protein, kalsium, fosfor, besi, Zn, vitamin A, vitamin B₁, vitamin C, zat pemacu absorpsi besi, zat penghambat absorpsi besi dengan perubahan kadar Zn pada kelompok yang naik dan yang turun tidak berbeda (Tabel 5). Dengan demikian asupan zat-zat gizi diatas tersebar merata di dua kelompok perubahan kadar Zn dan tidak berpengaruh terhadap perubahan kadar Zn sehingga sebagai variabel perancu pengaruhnya terhadap perubahan Zn terkontrol.

Tabel 5: Asupan energi dan beberapa zat gizi dengan perubahan kadar Zn

	Perubahan Kadar Zn				uji t p
	Turun (47)		Naik (4)		
	Rerata	SB	Rerata	SB	
Asupan energi	2105	355.4	2079	147.4	0.886
Asupan protein	68	16.8	59	19.3	0.328
Asupan kalsium	682	318.4	475	232.1	0.212
Asupan fosfor	1409	439.6	1104	391.3	0.186
Asupan besi	19	7.5	16	9.2	0.566
Asupan vitamin A	3966	2057.1	3170	1141.8	0.451
Asupan B ₁	1.2	1.2	1	0.51	0.725
Asupan vitamin C	165.8	118.1	122	86.4	0.476
Asupan zat pemacu Fe	19	7.8	16	5.1	0.415
Asupan zat penghambat Fe	23	6.1	22	4.1	0.602

Oleh karena berbagai variabel perancu yang dianalisis ternyata tidak berperan dalam perubahan kadar Zn pascasuplementasi, maka perubahan tersebut secara teoritik terjadi oleh karena faktor suplementasi atau perlakuan yang diberikan terhadap responden.

5.7.Keterbatasan penelitian

Hasil penelitian ini masih mengandung kelemahan mengingat *desain* penelitian yang *one group pretes postest*. Desain pra eksperimental ini dipilih karena sampel terdiri dari ibu - ibu hamil anemia sehingga tidak memungkinkan untuk menggunakan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol berarti Ibu - ibu hamil anemia tidak diberi pil besi-folat, yang tidak diperbolehkan menurut etika penelitian karena kadar Hb 9-10,9 g/dl cenderung menurun. Penerapan hasil penelitian pra eksperimental ini, sukar karena tidak ada kontrol sebagai pembanding. Penelitian yang menggunakan kelompok kontrol dengan Hb 12-13,2 atau membandingkan kelompok-kelompok dengan asupan suplementasi yang

berbeda-beda diharapkan memberikan gambaran yang lebih jelas tentang status Zn pascasuplementasi zat besi.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1.KESIMPULAN

- Suplementasi besi - folat mempengaruhi penurunan kadar Zn secara bermakna.
- Prevalensi defisiensi Zn serum pada ibu hamil di Kecamatan Karang Awen Demak adalah 47.05 %. Angka tersebut meningkat menjadi 100% setelah 2 bulan diberi suplementasi besi-folat.
- Terjadi peningkatan kadar Hb tetapi tidak bermakna setelah 2 bulan suplementasi besi-folat pada ibu hamil.
- Terjadi penurunan kadar feritin yang bermakna setelah 2 bulan suplementasi besi-folat pada ibu hamil.
- Karakteristik ibu (pendapatan dan pendidikan) dan asupan zat - zat gizi tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar Zn pascasuplementasi besi-folat selama 2 bulan.

6.2.SARAN

Untuk menyempurnakan penelitian ini masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan responden ibu hamil dengan Hb 12-13.2 g/dl dan kelompok kontrol serta pemeriksaan *trace elemen* : Cu, Ca dan vitamin : C, vitamin E, vitamin B₁₂, vitamin D yang dianggap antagonis terhadap Zn dengan asupan Fe yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tolonen M. Vitamins and Minerals in Health and Nutrition. University of Helsinki. 1990.pp.174-181.
2. Mahan L. K. and Arlin M.T.Krauses Food Nutrition and Diet Therapy. W.B. Saunders Co. Philadelphia. USA.1992.pp.118-126.
3. Whitney E.N., Cataldo C.B., Rofles S.R. Understanding Normal and Clinical Nutrition. Secon Edition, West Publishing Company. NewYork 1987.
4. Bloem. M. W., Wedel M., Engger R. J. Iron Metabolism and Vitamin A Deficiency in Children in Northeast Thailand. Am.J.Clin.Nutr.1989;50:332-8.
5. Brown K.H., Wuchler S.E., Peerson J.M. The Importance of Zinc in Human Nutrition and Estimation of the Global Prevalence of Zinc Deficiency. Food and Nutrition Bulletin. 2001; 22 : 113-25.
6. Persson L.A., Hyder Z., Lonnerdal B., Ekstrom E.C. High Prevalence of Low S - Zinc Level in Pregnant Bangladeshi Women with Iron Deficiency Anemia.Proceeding of The International Conference on Zinc and Human Health ; 2000. June 12-14; Stockholm.
7. Gibson R.S, Huddle J.M. Suboptimal Zinc Status in Pregnant Malawian Women : its Association with Low Intakes of Poorly Available Zinc, Frequent Reproductive Cycling, and Malaria. Am. J. Clin. Nutr.1998;67:702-9.
8. Hardinsyah, Dwriani C. M., Sunawang. Review Status Gizi Ibu Hamil, Dampak BBLR dan Implikasinya pada Program Gizi dan Kesehatan. Kumpulan Makalah dalam Diskusi Pakar Bidang gizi tentang ASI MP ASI, Antropometri dan BBLR. PERSAGI, LIPI, UNICEF. Cipanas 2000.
9. Hertanto W. S. Status Vitamin A dan Seng (Zn) Ibu Hamil Prasuplementasi Besi dan Hubungannya dengan Keberhasilan Suplementasi Besi, Seminar , UNDIP.2001.
10. Kirksey A., Wachs T.Yunis F., Srinath U., Rahmanifar A.,Mc Cabe G.P.,Galal O.M., Harrison G.G. and Jerome N.W. Relation of Maternal Zinc Nutriture to pregnancy outcome and Infant Development in an Egyptian Village.Am.J.Clin Nutr. 1994;60 : 782-92.

11. Gibson R.S, Hotz C., Temple L., Yeudall F., Mtitimuni and Ferguson E. Dietary Strategies to Combat Deficiencies of Iron, Zinc, and Vitamin A in Developing Countries : Development, Implementation, Monitoring, and Evaluation. Food and Nutrition Bulletin. 2002 ; 21 : 219 -231.
12. Brien. K.O.O., Zavaleta N., Caulfield L.E., Yang DX, Abrams S.A. Influence of Prenatal Iron and Zinc Supplements on Supplemental Iron Absorption, Red Blood Cell Iron Incorporation and Iron Status in Pregnant Peruvian Women. Am. J. Clin. Nutr. 1999;69:509-15.
13. Yadrick M.K., Kenney M.A., Winterfeldt E.A. Iron, Copper, and Zinc Status : Response to Supplementation with Zinc or Zinc and Iron in Adult Females. Am. J. Clin. Nutr. 1989;145-50.
14. Solomons N.W., Jacob R.A. Studies on the Bioavailability of Zinc in Humans Effects of Heme and Non Heme Iron on the Absorption of Zinc. The American Journal of Clinical Nutrition. 1981; 34 ;475-482.
15. Lonnerdal B. Iron- Zinc -Copper Interactions. In : Micronutrient Interactions. Impact on Child Health and Nutrition. USAID/FAO Washington D. C. USA. 1998. 3-10.
16. Zavaleta N., Caulfield L.E., Garcia T. Changes in Iron Stores During Pregnancy in Peruvian Women Receiving Prenatal Iron and Folic Acid Supplements with or without Zinc. Am. J. Clin. Nutr. 2000 ;71:956-61.
17. Huffman S.L., Baker J., Shumann J. and Zehner E.R. The Case for Multiple Vitamin and Mineral Supplements for Women of Reproductive Age in Developing Countries, Food and Nutrition Bulletin 1999;20:394-379.
18. Claudio V.S., Laqua R.T. Nutrition and Diet Therapy Dictionary . Third Edition. Chapman & Hall. New York. 1991.
19. Townsend C. E. Mineral In : Nutrition & Diet Therapy . Fourth Edition Delmar Publisher Inc. 1985. pp.54-56
20. Murray R.K. Harpers Biochemistry. Twenty four edition. Appleton Lange, Connecticut. 1990.
21. Deflin T.M. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlation. Awiley Medical Publication. Singapore. 1982. pp229-232.

22. Fung E.B., Ritchie L.D., Woodhouse L.R., Roehl R. and King J. C. Zinc Absorption in Women During Pregnancy and Lactation a Longitudinal Study. *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;66:80-8.
23. Black R.E. Zinc Deficiency, Immune Function, and Morbidity and Mortality from Infectious Disease Among Children in Developing Countries. *Food and Nutrition Bulletin.* 2001;22:162-155.
24. Brown K.H., Wuehler S.E. and Peerson J.M. The Importance of Zinc in Human Nutrition and Estimation of the Global Prevalence of Zinc Deficiency. *Food and Nutrition Bulletin.* 2001;22:125-113
25. Kolsteren P., Rahman S.R., Hilderbrand K., Diniz A. Treatment for Iron Deficiency Anemia with a Combined Supplementation of Iron, Vitamin A and Women Dinajpur. *Bangladesh European Journal of Clinical Nutrition.* 1999; 53:102-106.
26. Sandstrom B. Diagnosis of Zinc Deficiency and Excess in Individuals and Populations. *Food and Nutrition Bulletin.* 2001;22:137-133.
27. Pitkin R. M. Iron Nutrition During Pregnancy in : *Nutrition During Pregnancy.* National Academic Press. Washington D.C. 1990. pp.272-295.
28. Laros R.K. Hematologic disorders of pregnancy .In. *Medicine of the Fetus & Mother* .J.B. Lippicott Company. Philadelphia. 1992. pp.1139-1151.
29. Bothwell T. H. Iron Requirements in Pregnancy and Strategies to Meet them *Am. J. Clin.Nutr.* 2000;72(suppl):247S-256S.
30. Dalman P.R., Yip.R., Oski F.A . Iron Deficiency and Related Nutritional Anemias In. *Hematologi of Infancy and Childhood.* 4th Edition. W.B. Saunders. 1993. pp.413-450
31. Cunningham F.G. , MacDonal P.C., Gant N.F., Leveno K.J., Gilstrap L.C., Hankins G.D.V., Clark S.L. Hematological Disorders: In *Williams Obstetrics.* 20th Edition. Appleton & lange .1997. pp.1173-1183.
32. Yip R. Significance of an Abnormally Low or High Hemoglobin Concentration During Pregnancy : Special Consideration of Iron nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72(suppl) :272S-9S.

33. Muro G.S., Gross U., Gross R., and Wahyuniar L. Increase in Compliance with Weekly Iron Supplementation of Adolescent Girls by an Accompanying Communication Programme in Secondary Schools in Dar-es-Salaam, Tanzania Food and Nutrition Bulletin.1999;20:443-435.
34. Letsky E.A., Broek N.R.V.D. Etiology of Anemia in Pregnancy in South Malawi. Am.J. Clin. Nutr.2000;72(suppl):247-56S.
35. Scultink W. and Gross R. The Influence of Vitamin A on Iron Status and Possible Consequenses for Micronutrient Deficiency Alleviation Programs.In Micronutrient Interaction. Impact on Child Health and Nutrition. USAID/FAO. Washington DC .1998 . pp.28-35.
36. Krank M.Serum Soluble Transferrin Receptor in Diagnosis of Iron deficiency anemia.2000.pp.1-4.
37. Nixon P.Iron Transport, Storage and Overload.GMC Biochemistry Home Page.Biochemistry Departement.The University of Queensland. Australia.2000. pp.1-11.
38. Cook J.O., Morck T.A., Lynch S.R.The Inhibitory Effect of Soy Products on non Heme Iron Absorption in Man.Am.J.Clin.Nutr.1981;34:2622 - 2629.
39. Reddy M. B., Hurrell R. F., Juillerat M.A. and Cook J.D. The Influence of Different Protein Sources on Phytate Inhibition of Non Heme Iron Absorbtion in Human Am.J. Clin. Nutr .1996: 63: 203-7.
40. Burtis C. A., Ashwood E. R. Biochemical Aspects of Hematologi In. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry . Fourth Edition. W.B.Sauders Company.Tokyo. pp.727-730.
41. Gibson R. S. Assesment of Iron Status In. Principles of Nutritional Assessment. Oxford University Press.New York.1990.pp.348-361.
42. Davey F. R., Nelson D..A . Erythrocytic Disorders. In. Clinical Diagnosis an Management by Laboratory Methods. Seventeenth Edition.W.B.Sauders Company.Tokyo. 1984. pp.652-666.
43. Broek N. R. V. D., Rogerson S. J. , Mhango C. G., Molyneux M.E. Anemia in Pregnancy in Southern Malawi : Prevalence and Risk Factors. British Journal of Obtetrics and Gynaecology. 2000; 107, 445-451.

44. Beaton G. H. Iron Needs During Pregnancy : Do We Need to Rethink Our Targets. *Am.J. Clin. Nutr.*2000;72(suppl)265S-71S.
45. Watts D. L. Trace Elements and other Essential Nutrients.Dallas. USA.1997. pp. 96-115.
46. Suharyo H.Pemetaan Anemia Gizi dan Faktor-Faktor Determinan pada Ibu Hamil dan Anak Balita di Jawa Tengah. Pusat Penelitian Kesehatan. Lembaga Penelitian Universitas Diponegoro.1999.
47. Yukio Takeda, Sysmex. Central Laboratories. Sysmex Corporation. Osaka
48. Leaflet Feritin IRMA.
49. Haswell S.J.Atomic Absorption Spectrometry Theory.Design an Applications Volume 5. Elsevier Scien publishing Company Inc.1991.pp.362-359.
50. Perkin Elmer. Analysis of Serum and Plasma. In : Analytical Metthods for Atomic Absorption Spektrometry. 1994. The Perkin - Elmer Corporation, America. pp. 159-161.
51. Fosmir G.J. Zinc Toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990 : 51 : 225-7
52. Winarno F.G. Kimia Pangan dan Gizi. Gramedia. Jakarta.1984. hal.119-171
- 53 Price S.A., Wilson L.M.C.W.Clinical Concepts of Disease Processess, fourth edition.Mosby Year Book Inc.1992
54. Soeparman .Ilmu Penyakit Dalam .Jilid II.Balai Penerbit FKUI.Jakarta .1990
55. Bondevik G.T.,Eskeland B.,Ulvik R.J.,Ulstein M.,Lie R.T.,Schneede J.,Kvale G. Anemia in Pregnancy : Possible Causes and Risk Factors in Nepali Women. *European Journal of Clinical Nutrition.*2000;54,3-8.